

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE CIENCIAS**  
Sección de Químicas.



TESIS DOCTORAL

**Reactividad de las diazaquinonas con 1-vinilcicloalquenos y  
con dienos etilen aromáticos**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**María del Pilar Navarro Torres**

Madrid, 2015

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS

Serie A - n.º 147

SECCION DE QUIMICAS

BIBLIOTECA UCM



5303529428

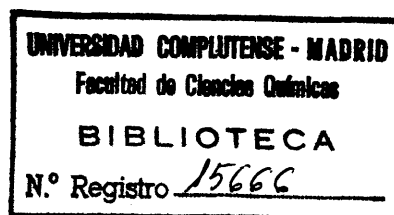
REACTIVIDAD DE LAS DIAZAQUINO-  
NAS CON 1-VINILCICLOALQUENOS Y  
CON DIENOS ETILEN AROMATICOS

X-53-044110-0

TESIS DOCTORAL

por

M.<sup>a</sup> PILAR NAVARRO TORRES



Publicaciones de la Facultad de Ciencias  
MADRID 1971



Este trabajo ha sido realizado en el Departamento de Química Orgánica de la Facultad de Ciencias de la Universidad Complutense de Madrid, bajo la dirección del Profesor Dr. D. JOSE-LUIS SOTO CAMARA, a quien deseo expresar mi especial agradecimiento por su dirección, constante ayuda y colaboración en la realización del mismo.

Mi gratitud al Profesor Dr. D. MANUEL LORA TAMAYO, por su valiosa orientación, continuo apoyo en el planteamiento y realización de dicho trabajo.

También agradezco al Profesor Dr. D. RAFAEL PEREZ ALVAREZ-OSSORIO su acogida y consideración durante mi estancia en este Departamento.

Deseo hacer igualmente extensivo mi agradecimiento al Dr. D. MANUEL RICO por su importante ayuda en la realización y difícil interpretación de los espectros de R.M.N; al Dr. SCHAFER, del Instituto de Bioquímica de Munich, por la realización de los espectros de masas, y al Dr. J. CALDERON por los microanálisis.









## INDICE

	<u>Página</u>
INTRODUCCION .....	1
1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS .....	4
I. DIAZAQUINONAS .....	4
II. DIENOS .....	14
2. DISCUSION DE RESULTADOS .....	20
I. VINILCICLOALQUENOS COMO DIENOS .....	20
A. Ensayos con 1-vinilciclohexeno .....	20
B. Ensayos con vinilciclopenteno .....	21
C. Transformaciones en los aductos .....	22
II. REACCIONES CON ALQUENILBENCENOS .....	31
A. Reacciones con estireno .....	31
B. Reacciones con anetol .....	42
C. Reacciones con isosafrol .....	48
3. PARTE EXPERIMENTAL .....	57
A. Síntesis de oxidantes hidrazidas y dienos .....	57
I. REACCIONES CON 1-VINILCICLOALQUENOS .....	61
A. Ensayos con 1-vinil-ciclohexeno .....	61
B. Ensayos con 1-vinilciclopenteno .....	65
C. Transformaciones en los aductos .....	67
II. REACCIONES CON ALQUENILBENCENOS .....	77
A. Reacciones con estireno .....	77
B. Reacciones con anetol .....	83
C. Reacciones con isosafrol .....	89
Espectros .....	97
4. CONCLUSIONES .....	165
5. BIBLIOGRAFIA .....	175

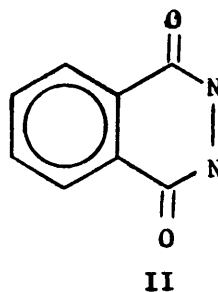
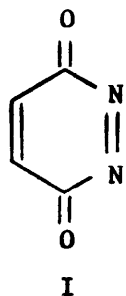




## INTRODUCCION

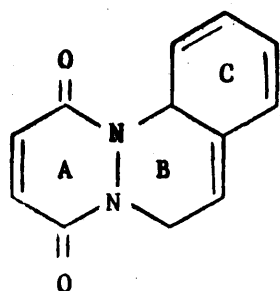
Dado el interés que presenta la introducción del agrupamiento 1,2 diazina en el esqueleto esteróidico y otros sistemas heterocíclicos condensados (1), se ha creído adecuado aprovechar la extraordinaria reactividad de las diazaquinonas como filodienos para la obtención de compuestos heterocíclicos con aquel agrupamiento incorporado a un sistema cíclico.

Con este objeto, y dentro de la línea de investigación que supone una ampliación en el conocimiento de las diazaquinonas, se ha estudiado en este trabajo la reactividad de dos diazaquinonas conocidas, la 3,6 piridacindiona (I) y la 1,4 ftalacindiona (II), con dienos que se han creído adecuados para nuestros fines.

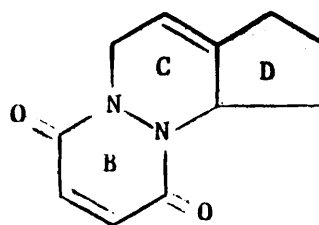


Los dienos ensayados han sido de dos tipos. Por una parte 1-vinil-cicloalquenos, como el 1-vinil-ciclopenteno y el 1-vinil-ciclohexeno, cuya reacción con las diazaquinonas indicadas debería transcurrir sin dificultad alguna, y, por otra, dienos etilenaromáticos, como el estireno y algunos de sus derivados, cuya reactividad con las diazaquinonas era más problemática tanto en lo relativo a su capacidad de reacción como en la forma de transcurrir ésta.

Ambos tipos de dienos, de reaccionar con las diazaquinonas según el esquema general de la reacción de Diels-Alder, deberían conducir a aductos con los ciclos A, B y C del futuro diazaesteroide (como III), o los B, C y D del mismo (como IV):



III



IV

que podrían servir como sustancias modelo sencillas para estudiar ciertas transformaciones antes de ensayar el empleo de otros dienos y diazaquinonas menos fácilmente asequibles.

En todos los casos estudiados se ha podido confirmar la extraordinaria capacidad filodiénica de las diazaquinonas. Con los 1-vinil-cicloalquenos como dienos ocurre sin dificultad la esperada reacción de cicloadición 1,4 y los aductos formados han podido ser caracterizados y sometidos a las transformaciones que se han creído oportunas. Con los dienos etilén-aromáticos también las diazaquinonas reaccionan rápidamente, pero los productos formados han resultado enormemente lábiles, de forma que su aislamiento y caracterización no ha sido posible. No obstante, a pesar de las dificultades han podido ser aislados y caracterizados en muchos casos los productos de transformación de los aductos primarios, formados directamente en la reacción, cuya estructura ha suministrado información sobre la forma de reaccionar la diazaquinona con el compuesto etilén-aromático.

La mayoría de los nuevos compuestos obtenidos han sido identificados, siempre que ello ha sido posible, por un análisis y espectros UV, IR, RMN y masas. Especialmente útiles han sido estos últimos en la identificación de los compuestos aislados en las reacciones con dienos etilén-aromáticos.

Lo que antecede puede servir de justificación al siguiente orden expositivo.

## 1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

## 2. DISCUSION DE RESULTADOS

### I. Vinil-cicloalquenos como dienos

- A. Ensayos con 1-vinil-ciclohexeno
- B. Ensayos con 1-vinil-ciclopenteno
- C. Transformaciones en los aductos

## II. Reacciones con alquénil-bencenos

- A. Reacciones con estireno
- B. Reacciones con anetol
- C. Reacciones con isosafrol

## 3. ESPECTROS

## 4. PARTE EXPERIMENTAL

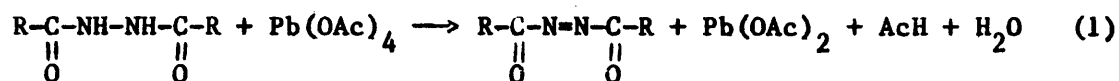
## 5. CONCLUSIONES

## 6. BIBLIOGRAFIA

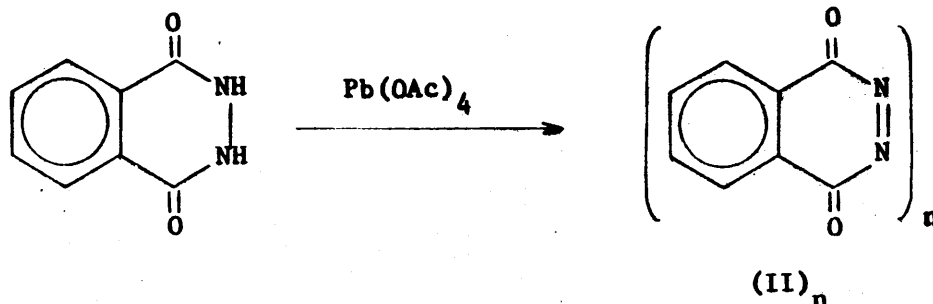
## 1. ANTECEDENTES BIBLIOGRAFICOS

### I. DIAZAQUINONAS

La síntesis de la primera diazaquinona fue llevada a cabo por Clement (2) en 1960. Este autor observó que la oxidación de diacil hidracidas con tetraacetato de plomo conducía a las correspondientes diacildiimidas con rendimientos superiores a los obtenidos por otros métodos (4, 5, 6 y 7).



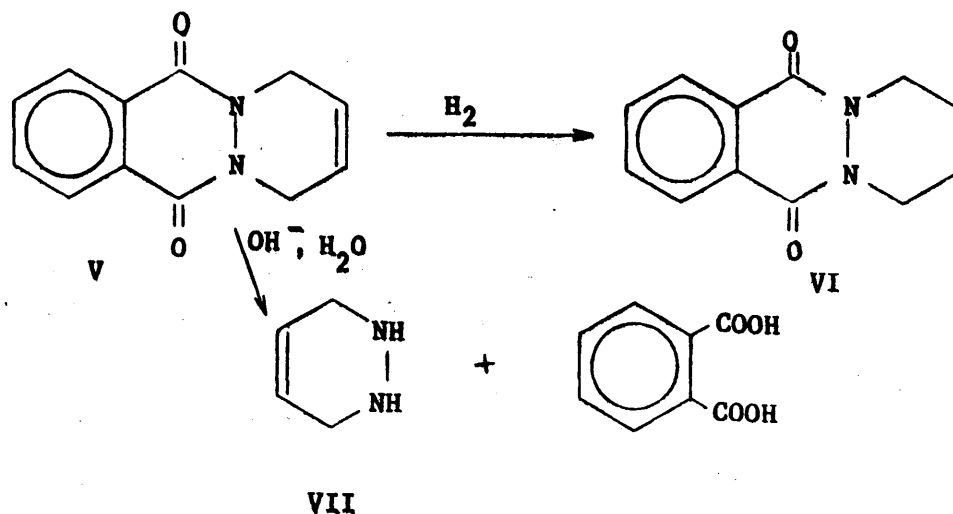
Esto le condujo a aplicar el procedimiento a la hidrazida ftálica, con lo que operando en acetonitrilo a 0°C, obtuvo una solución verde amarillenta, de la que precipitó enseguida un sólido amorfo blanco al mismo tiempo que desaparecía la coloración.



Este sólido, muy insoluble en disolventes normales, e imposible de purificar, fue identificado como un polímero de 1,4-ftalacindiona (II), llegando a la conclusión de que la coloración verde inicial se debía precisamente a la presencia de II, que debido a su inestabilidad se transformaba rápidamente en el polímero (II)<sub>n</sub>.

Para confirmar la existencia de II, y apoyándose en la reactividad que como filodienos presentan las diacildiimidas (8, 9, 10, 11 y 12) repitió Clement este ensayo en presencia de butadieno. Aisló así y caracterizó posteriormente el aducto de cicloadición 1,4 (V), en cantidad equivalente a la que obtuvo antes de polímero.

La caracterización de V se realizó por vía química, mediante su hidrogenación a VI e hidrólisis a VII, que fue a su vez identificado como su derivado dibenzoilado:

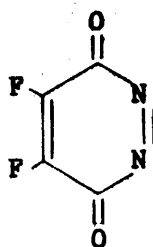


En 1962 Kealy (13) por un camino distinto obtuvo soluciones estables de la diazaquinona II, y de otras dos, la 3,6-piridacindiona (I) y la 4,5-difluoro-3,6-piridacindiona (VIII) dándoles el nombre genérico de *diazaquinonas*. Este autor procedió oxidando las sales monosódicas o potásicas de las correspondientes hidracidas cíclicas con hipoclorito de tercbutilo a temperaturas comprendidas entre -50 y -77°, obteniendo so

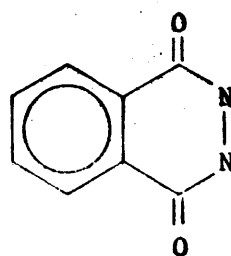




I

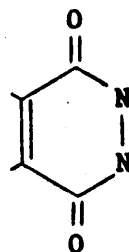
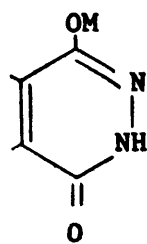


VIII



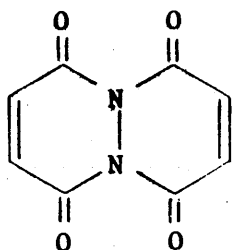
II

luciones de color verde esmeralda. La ventaja de este oxidante radica especialmente en su gran solubilidad a bajas temperaturas y que no origina gran cantidad de subproductos inorgánicos.

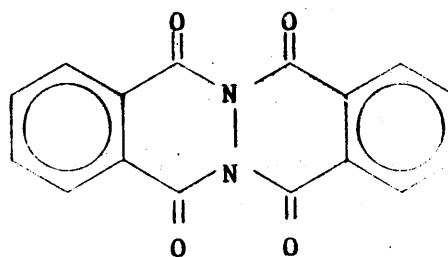


Las tres diazaquinonas se mostraron muy inestables y reactivas y sólo se pudo aislar momentáneamente II en forma de sólido cristalino que se descomponía rápidamente durante el aislamiento. En solución de acetona a  $-77^\circ$  eran muy estables, pero al elevar lentamente la temperatura de la solución desaparecía gradualmente el color verde y las tres diazaquinonas se descomponían con desprendimiento de  $\text{N}_2$ ; I a  $-30^\circ\text{C}$ , VII a  $-20^\circ\text{C}$  y II, la más notable, acababa de descomponerse por completo a temperatura ambiente.

En la descomposición de la 3,6 piridacindiona se aisló IX, compuesto que ya había sido descrito por Hedaya y col. (14) y en la de la 1,4-ftalacindiona, el mismo polímero (II)n, identificado anteriormente por Clement, junto con el compuesto X.

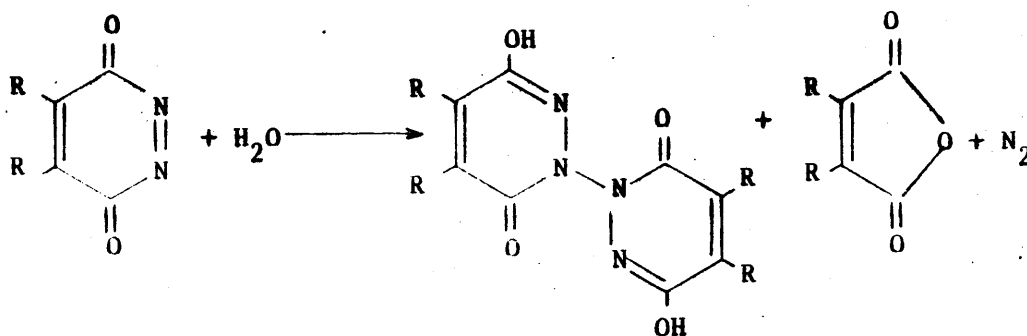


IX



X

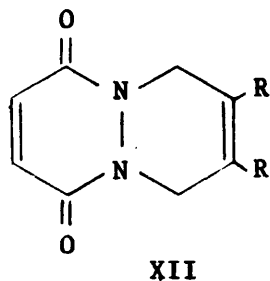
Otra propiedad de las diazaquinonas observada por Kealy fue su sensibilidad al agua, incluso a la acción de la humedad atmosférica. La descomposición se produce según



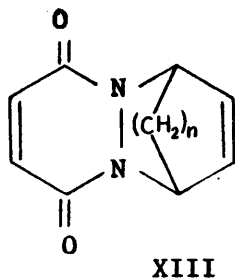
XI

Pero la propiedad más notable de las diazaquinonas es su comportamiento como filodienos en la reacción de Diels-Alder. En esta reacción, el die no se adiciona al enlace  $-N=N-$  rápidamente, aún a  $-77^{\circ}\text{C}$ .

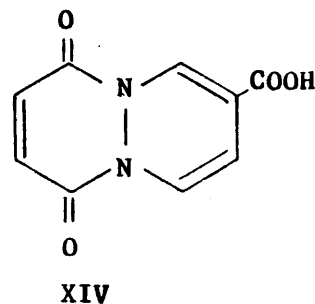
Así, por reacción de la 3,6-piridacindiona con 1,3 butadieno 2,3-dimetil 1,3-butadieno, ciclopentadieno, 1-3-ciclohexadieno y ácido cumálico, Kealy obtuvo los aductos XIIa, XIIb, XIIIa, XIIIb y XIV, que pudo identificar sin dificultad.



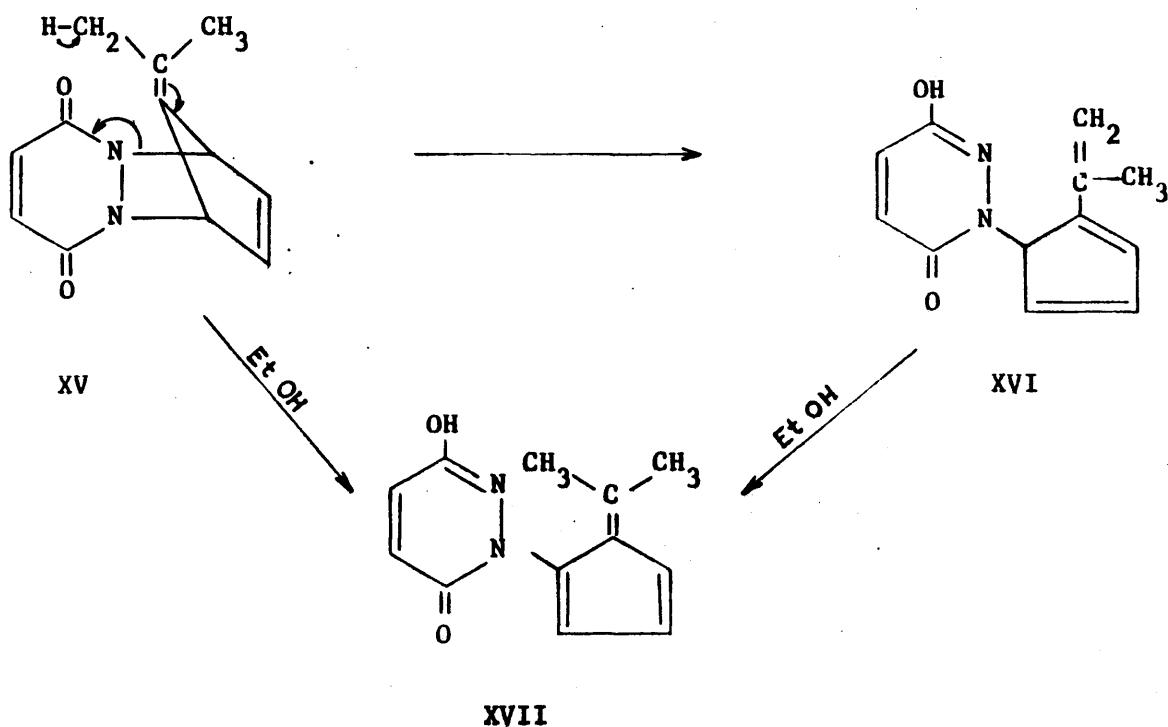
a, R = H  
b, R = CH<sub>3</sub>



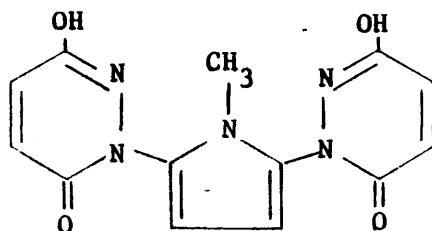
a, n = 1  
b, n = 2



Sin embargo, esta misma diazaquinona aunque reacciona fácilmente con furano y 2,3-dimetilfurano, los aductos formados son inestables y se descomponen durante el aislamiento. Con 6,6-dimetilfulveno se formó el aducto XV, con un rendimiento del 46%, pero el compuesto, también inestable, se isomerizó aún en estado sólido a XVI. En solución de etanol, tanto XV como XVI se transformaron en XVII.

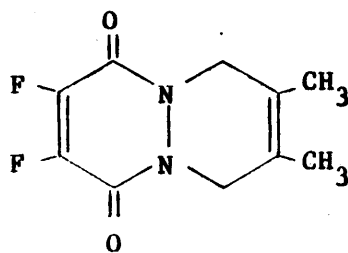


Con N-metilpirrol, la 3,6-piridacindiona no experimenta reacción de ciclo-adición, pero en las condiciones de la reacción se origina un precipitado amarillo con un 80% de rendimiento, para el que Kealy propuso la estructura XVIII:

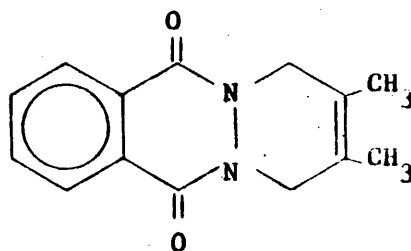


XVIII

Tanto la 4,5-difluoro-3,6-piridacindiona como la 1,4-ftalacindiona reaccionaron con 2,3-dimetilbutadieno, dando los aductos XIX y XX respectivamente,



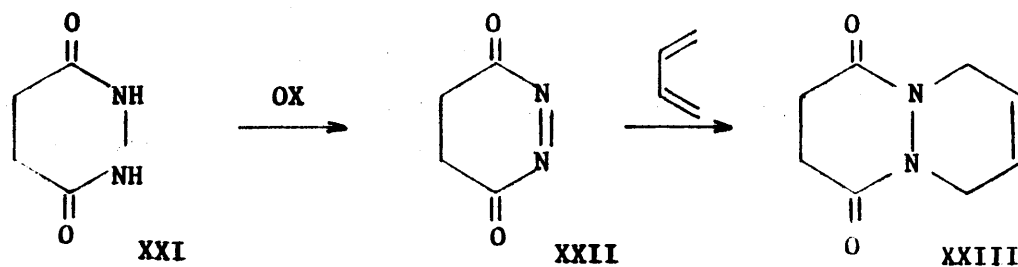
XIX



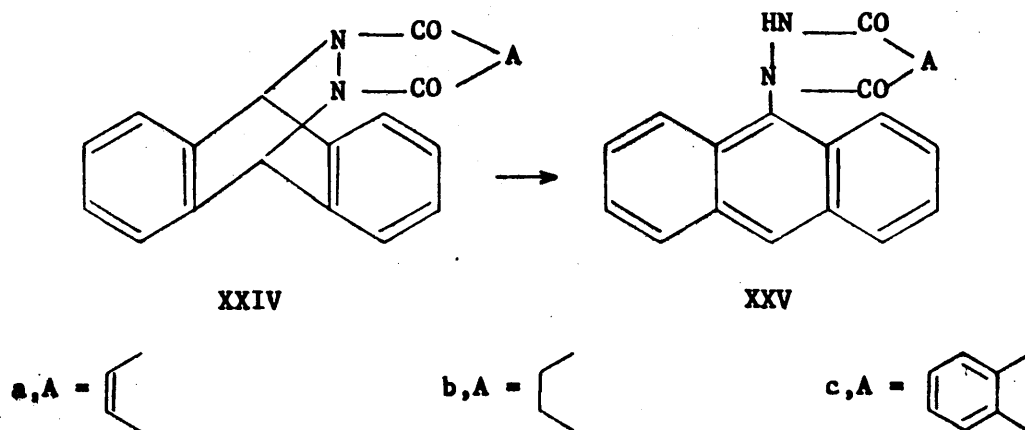
XX

En un trabajo posterior, Clement (3) comunicó que la oxidación de diazaquinonas con tetraacetato de plomo podía realizarse utilizando como disolvente cloruro de metileno. En este disolvente las diazaquinonas son más inestables que en acetona y acetonitrilo, pero tiene la ventaja de que se forman rápidamente y reaccionan a mayor velocidad con el dieno. Por tanto, clasificó el cloruro de metileno como el mejor disolvente para la formación de aductos "in situ" con diazaquinonas.

Como confirmación de estas observaciones, Clement obtuvo por oxidación de la hidracida maleica con tetracetato de plomo en cloruro de metileno y en presencia de butadieno, el aducto XIIa con un 76% de rendimiento, mayor que el conseguido por Kealy (58%), y de forma similar llegó con un 45% de rendimiento al compuesto XXIII por oxidación de XXI



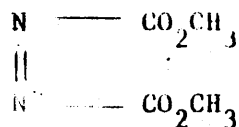
(hidracida succínica) en presencia de butadieno. Una prueba más de la gran reactividad de estas diazaquinonas como filodienos es su reacción con antraceno. La oxidación con tetracetato de plomo tanto de las hidracidas maleica y succínica, como de la ftálica en presencia de este dieno conduce a los aductos XXIVa, XXIVb, XXIVc, con rendimientos del 23%, 3%



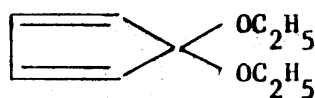
y 71% respectivamente. Los aductos XXIVa y XXIVc pueden transformarse, de forma análoga a como lo hace el aducto obtenido con antraceno y éster azocarboxílico (11), en los compuestos XXVa y XXVc.

Para probar hasta donde llega el carácter filodiénico de la 1,4-ftalacindiona (II), Clement oxidó la hidracida ftálica con tetracetato de plomo en presencia de una serie de compuestos tales como: tiofeno, nftaleno, exametilbutadieno, anisol y biciclo (2,2,1) hepteno-2. En ningún caso hubo indicio alguno de formación de aductos, lo que hizo concluir a Clement que el carácter filodiénico de las diacildiimidas cíclicas no es ilimitado.

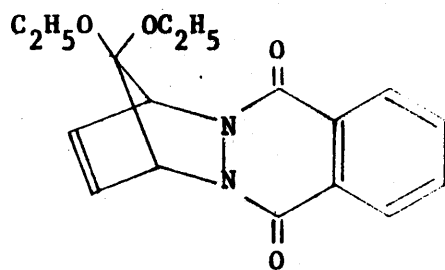
El campo de la reactividad de la 1,4-ftalacindiona siguió ampliándose cuando en 1967 Marullo y Alford (15) buscaron nuevos caminos de síntesis de compuestos 7 sustituidos de 2,3-diazabicyclo (2,2,1 heptano), basándose en la experiencia que Alfred y Anderson (16) aportaron con la síntesis de este tipo de compuestos por reacción de Diels-Alder a partir de azodicarbosilato de dimetilo (XXVI) como filodieno y el 5,5-dietoxiciclopentadieno (XXVII) como dienos. Marullo y Alford oxidaron la sal sódica de la ftalahidracida con HTB, adicionando a continuación el dieno XXVII y obtuvieron el correspondiente aducto de cicloadición 1,4 (XXVIII).



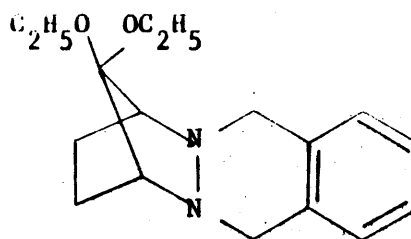
XXVI



XXVII



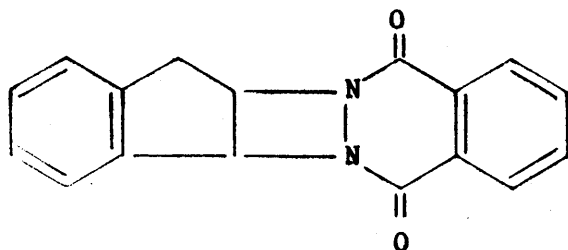
XXVIII



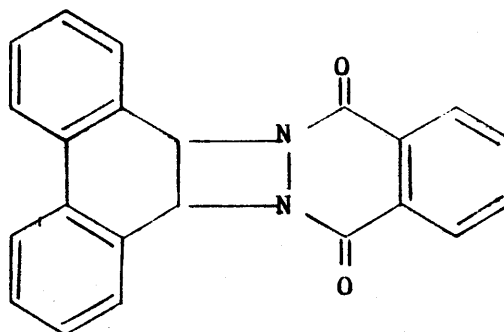
XXIX

con un 62% de rendimiento, cuya estructura fue establecida espectroscópicamente, así como por hidrogenación catalítica al compuesto XXIX.

Es especialmente interesante para nosotros el trabajo aportado por Chapman y Dominiani (17) en 1966, en el que se afirma haber obtenido derivados de diazaciclobutano por cicloadición 1,2 de una olefina a la 1,4-ftalacindiona (II). Según estos autores, cuando el indeno se trata con II, obtenido "in situ" por oxidación de la ftalhidracida con TAP, se forma con un 58% de rendimiento, el aducto cristalino XXX, cuya es-

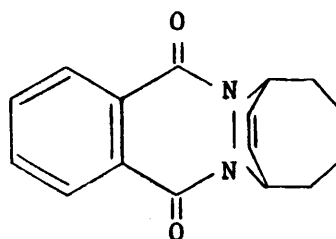


XXX



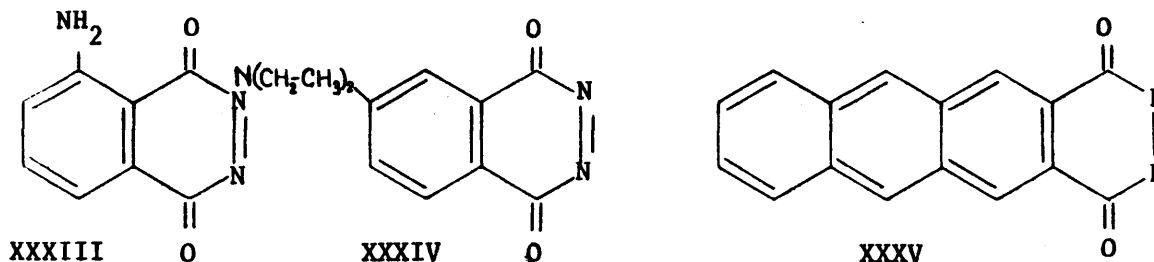
XXXI

estructura se dedujo por su análisis y espectros de masas, IR y RMN. También se informa en este trabajo que en condiciones análogas al fenantrén no da posiblemente al aducto XXXI pero con muy bajo rendimiento y que con estireno y furano se obtienen productos amorfos, no caracterizables. Con ciclooctatetraeno, acenafteno y 2-ciclohexenona, la 1,4-ftalacindiona no reacciona, pero con 1,3-ciclooctadieno se forma el aducto normal de cicloadición 1,4 (XXXII).



XXXII

En 1968 Gundermann (18) preparó tres nuevas diazaquinonas (XXXIII, XXXIV y XXXV), con el fin de medir su quimiluminiscencia por oxidación de las sales sódicas de las correspondientes hidracidas cíclicas en dimetiléter con hipoclorito de *terc*butilo.

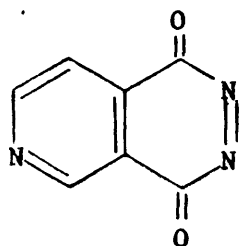


La 6-dietilamino-1,4-ftalacindiona (XXXIV) y la naftacén-2,3-diaza-1,4-diona (XXXV) fueron aisladas como sólidos cristalinos de color violeta.

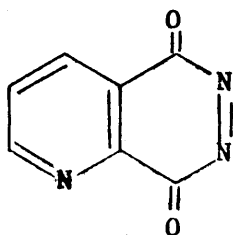
Con un fin análogo, en 1969, White, Roswell y Zafirion (19) aislaron de nuevo 1,4-ftalacindiona en forma sólida por oxidación con HTB de hidracida ftálica muy pura y establecieron que es un intermedio en la quimiluminiscencia de dicha hidracida, comprobando entre otras cosas su reactividad con butadieno obteniendo el aducto correspondiente.

Recientemente, en nuestro laboratorio (20 y 21) se ha dedicado gran atención a la síntesis de nuevos tipos de azaquinonas y al estudio del carácter filodiénico de las mismas, así por oxidación con HTB de las sa

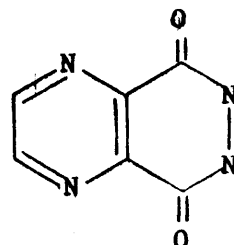
les potásicas de las hidracidas cíclicas de los ácidos cincomerónico, quinoleínico, 2,3-pirazindicarboxílico, 5-metil-2,3-tiofenodicarboxílico y 5 metil-2,3-furanodicarboxílico, se han obtenido soluciones estables a baja temperatura de la 2,3,6-triaza-1,4-naftoquinona (XXXVI), 2,3,5-triaza-1,4-naftoquinona (XXXVII), 2,3,5,8-tetraaza-1,4-naftoquinona (XXXVIII), 2-metil-1-tia-5,6-diaza-4,7-indenoquinona (XXXIX) y 2-metil-1-oxa-5,6-diaza-4,7-indenoquinona (XL).



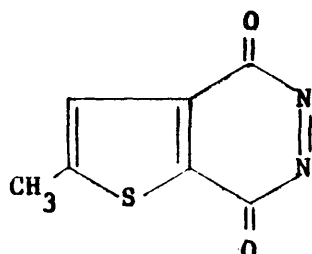
XXXVI



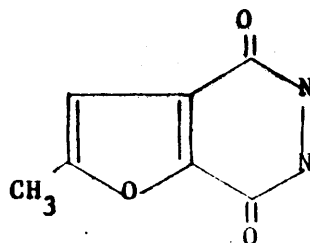
XXXVII



XXXVIII

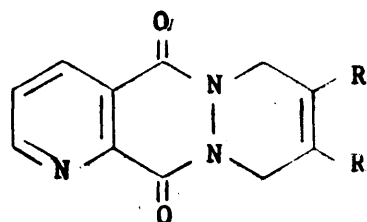


XXXIX

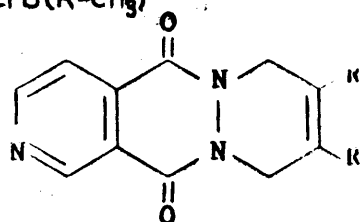


XL

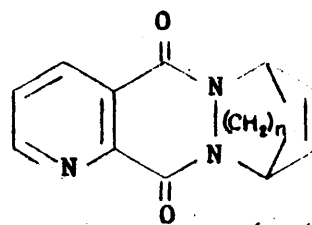
El tratamiento de soluciones de XXXVI y XXXVII con 1,3-butadieno, 2,3-dimetil-1,3-butadieno, ciclopentadieno y 1,3-ciclohexadieno ha permitido el aislamiento y caracterización de los aductos XLI - XLIV, en rendimientos que llegan en algunos casos al 90%.



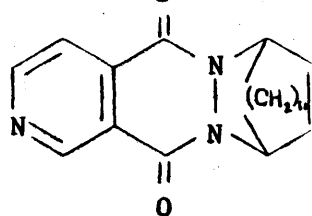
XLIa (R=H)  
XLIb (R=CH<sub>3</sub>)



XLIIa (R = H)  
XLIIb (R = CH<sub>3</sub>)



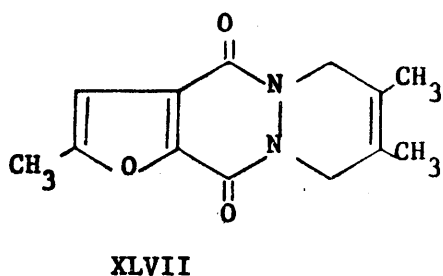
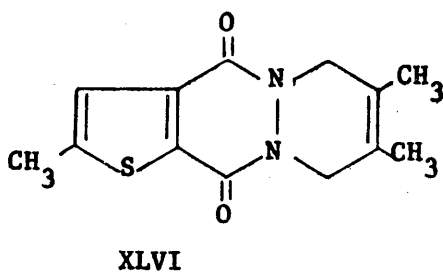
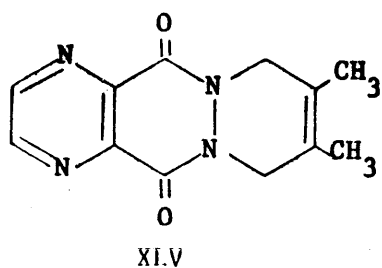
XLIIIa (n=1)  
XLIIIb (n=2)



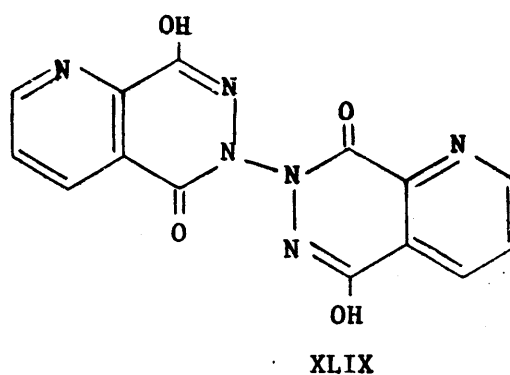
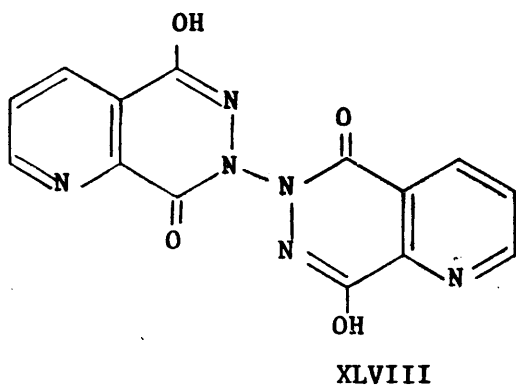
XLIVa (n = 1)  
XLIVb (n = 2)



Las azaquinonas XXXVIII, XXXIX y XL se ensayaron sólo frente a 2,3-dimetilbutadieno, obteniéndose así los aductos XLV, XLVI y XLVII respectivamente.



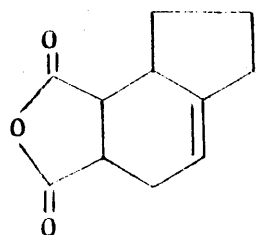
La mayoría de estos aductos pueden obtenerse también por oxidación directa a temperatura ambiente de las correspondientes hidracidas cíclicas con TAP en presencia del dieno, aunque con menor rendimiento debido a que la azaquinona se descompone fácilmente, en compuestos del tipo XLVIII ó XLIX



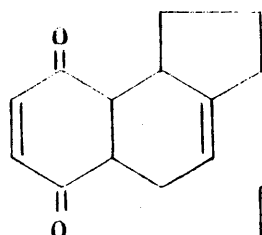
## II. DIENOS

En cuanto a la reaccionabilidad de los tipos de dienos empleados en este trabajo, en la reacción Diels-Alder existen numerosos antecedentes bibliográficos.

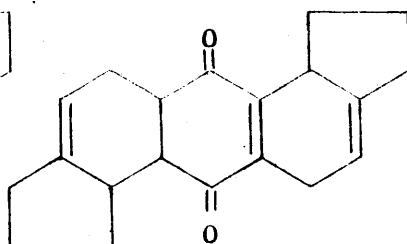
En lo que se refiere a los 1-vinilcicloalquenos, es de todos conocido su comportamiento frente a filodienos carbonados para formar aductos de cicloadición 1,4. Pero no se ha encontrado ningún trabajo que se refiera a su reaccionabilidad frente a diazacompuestos. Han sido ampliamente estudiadas las reacciones del 1-vinilciclopenteno con anhídrido maleico (22), parabenzoquinona y 1,4-naftoquinona (23) que conducen a los aductos L, LI, LII y LIII. De forma análoga el 1-vinilciclohexeno frente



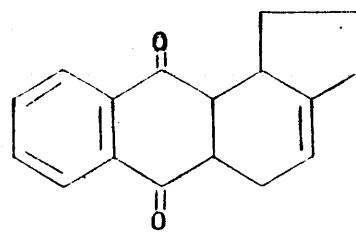
L



LI

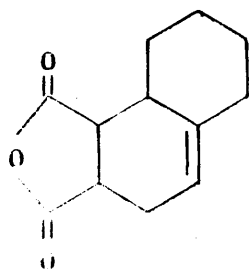


LII

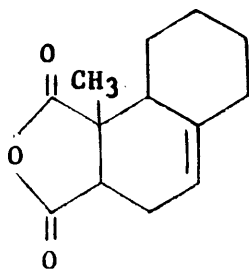


LIII

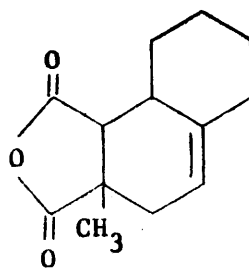
al anhídrido maleico (22, 24, 25 y 26) y citracónico (27 y 28), para-  
benzoquinona (29, 30, 31 y 32), naftoquinona (33), metoxiparabenzoquinona y 2-metil-5-metoxiparabenzoquinona (34 y 35) conduce a los aductos  
LIV - LXI.



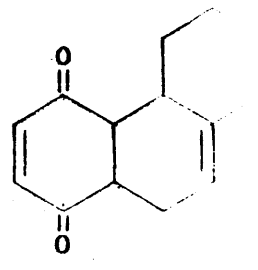
LIV



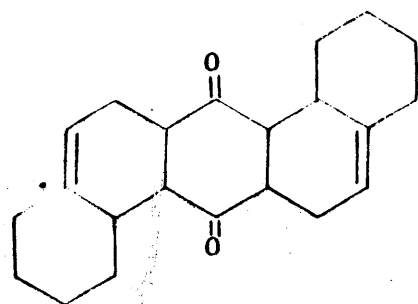
LV



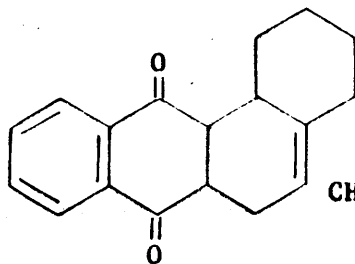
LVI



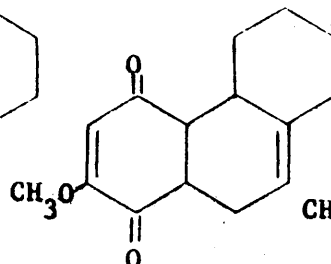
LVII



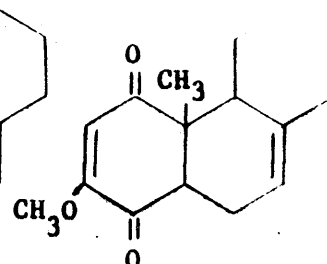
LVIII



LIX



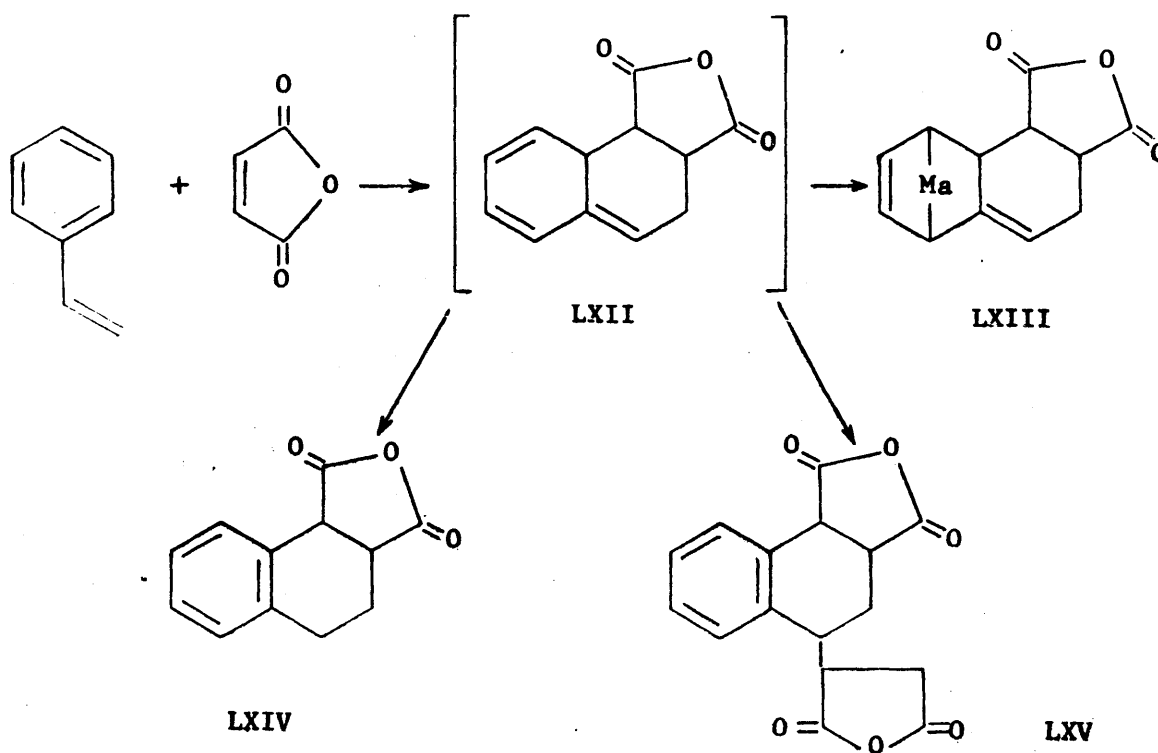
LX



LXI

Respecto al comportamiento de los dienos etilenaromáticos en la reacción de Diels-Alder, el más sencillo de estos, el estireno, reacciona sólo con filodienos muy activos y las reacciones van acompañadas normalmente de polimerización, lo que interfiere notablemente el aislamiento de los aductos.

Con anhídrido maleico, el estireno forma el aducto LXII que posee un nuevo sistema de dobles enlaces conjugados, lo que le hace muy reactivo, y no puede aislarse, sino que se isomeriza a LXIV o adiciona otra molécula de anhídrido maleico formando el bisanhídrido LXIII ó LXV. En la

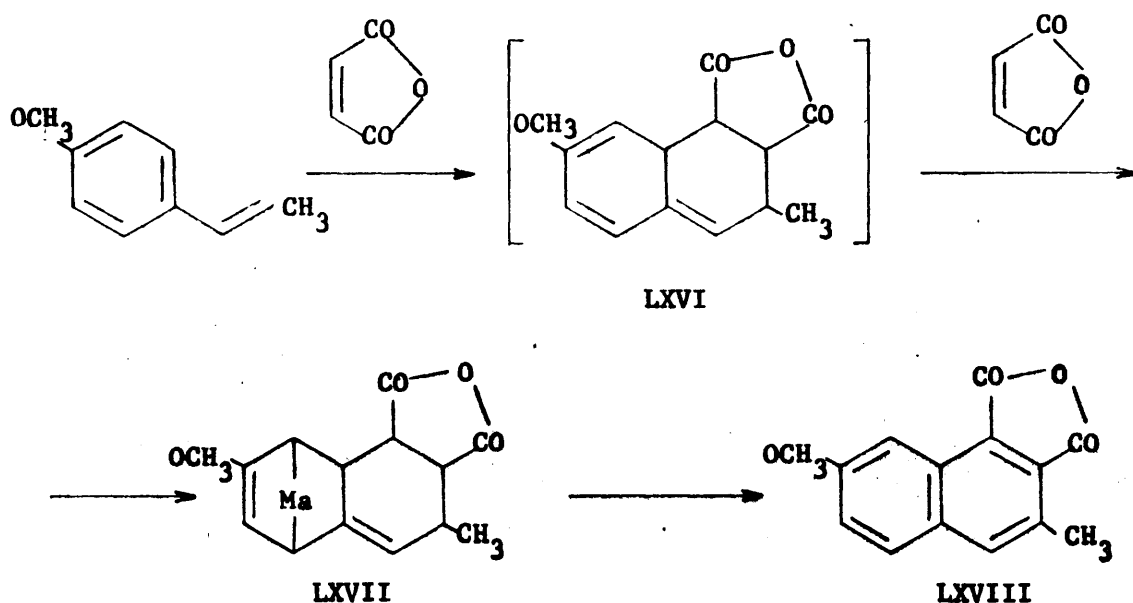


identificación de estos compuestos trabajaron durante varios años diversos autores, como Wagner-Jauregg (36), Hukki (37), Alder y col. (38) y Lora-Tamayo y col. (39 y 40).

Con p-benzoquinona el estireno no forma aducto por condensación diénica, pero sí con toluoquinona y 2-metoxi-p-benzoquinona (41 y 42).

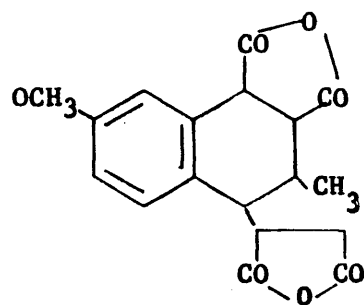
Los derivados de estireno sustituidos en el grupo vinilo, se polimerizan con mayor dificultad, lo que constituye una ventaja en la síntesis diénica. Por otra parte, la localización y naturaleza de los susti-

tuyentes en dicho grupo ejerce una apreciable influencia en el curso de la reacción. Por ejemplo, el beta-metilestireno (43) no puede condensarse con filodienos normales, mientras que en condiciones análogas al anetol forma un polímero y un aducto normal (44, 45, 46 y 47). Calentando el anetol con anhídrido maleico a unos 100°C se forma una mezcla de sustancias que contiene un heteropolímero y aproximadamente un 10% del bisaducto LXVII (40 y 44), pero en presencia de una pequeña cantidad de dimetilanilina decrece la cantidad de heteropolímero y aumenta de un 8 a

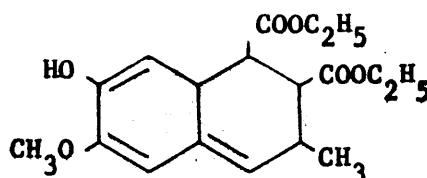


60% el rendimiento en bisaducto (LXVII) (48 y 49), mientras que en presencia de hidroquinona el rendimiento límite es sólo del 30% aproximadamente. En este último caso se forma además un dímero del anetol llamado "metanetol" de p.f. 132°C.

También se ha sugerido (50) que la segunda molécula de anhídrido maleico puede adicionarse de acuerdo con el esquema de adición sustitución formando el bisaducto LXIX.



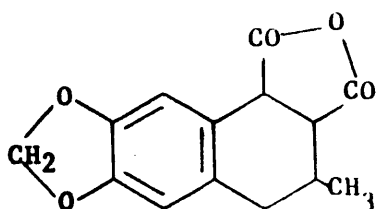
LXIX



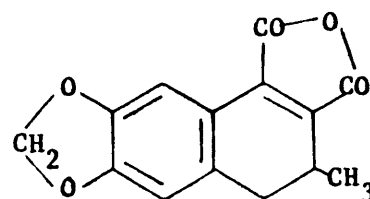
LXX

Cuando el isougénol (44) se calienta a ebullición durante 4 horas con maleato de etilo, se forma sólo el monoadducto LXX. Aparentemente en este caso y otros similares el monoadducto no se estabiliza por adición de una segunda molécula de anhídrido maleico como en el caso del anetol, sino por desplazamiento del doble enlace hacia la aromatización. Es evidente que al aumentar el número de grupos oxigenados en el núcleo bencénico se favorece la isomerización.

Así el isosafrol se condensa con anhídrido maleico dando el adducto LXXI, con buen rendimiento y con anhídrido cloromaleico (51) en benceno, el compuesto LXXII, también con muy buen rendimiento. La reacción va



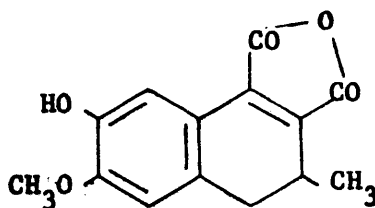
LXXI



LXXII

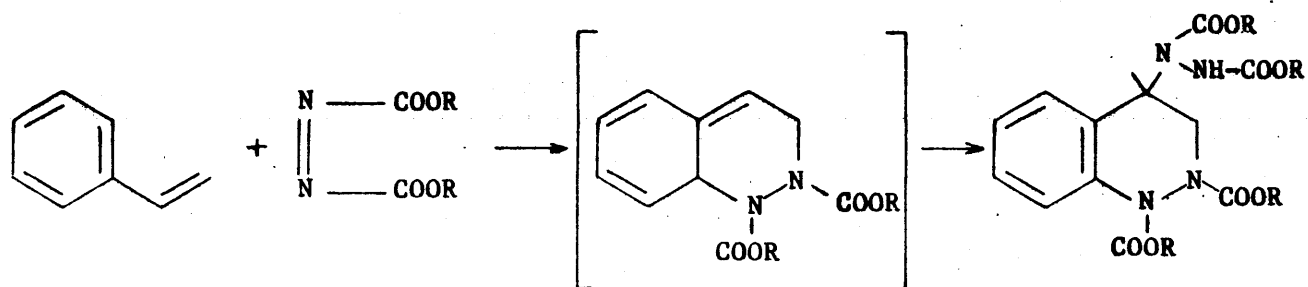
acompañada en este último caso de un desprendimiento gradual de cloruro de hidrógeno.

De forma similar, cuando el isougénol se hierve en xileno con anhídrido cloromaleico se obtiene como producto final el compuesto LXXIII



LXXIII

Finalmente es interesante hacer mención de las reacciones que tiene lugar entre el estireno y sus derivados con ésteres azodicarboxílicos. El estireno se condensa con los ésteres del ácido azodicarboxílico dando productos de adición del tipo LXXIV cuantitativamente (52 y 53).



LXXIV

Como puede apreciarse, se adiciona primero una molécula de filodieno por síntesis diénica y después una segunda molécula según el esquema de la adición sustituyente.

## 2, DISCUSION DE RESULTADOS

Como se deduce de la introducción y antecedentes expuestos, el objetivo fundamental del presente trabajo es el estudio de la reacción de diazaquinonas sencillas con dienos adecuados para la obtención de aductos referibles a esteroides con un agrupamiento 1,2-diazina incorporado a su esqueleto.

Como sustancias modelo de este tipo, parecían interesantes los posibles aductos originados en la reacción de 1-vinilciclohexeno y 1-vinilciclopenteno con 3,6-piridacindiona y 1,4-ftalacindiona como, asimismo, los posibles productos resultantes en la reacción de estas diazaquinonas con dienos etilenaromáticos derivados del estireno, si se lograra que tales compuestos fuesen capaces de experimentar una cicloadición 1,4 del tipo Diels Alder con las diazaquinonas mencionadas.

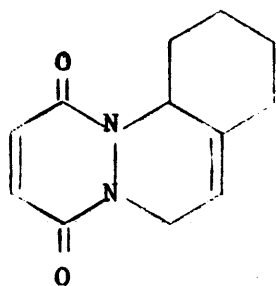
Se han ensayado por tanto, ambos tipos de dienos y los resultados logrados se presentan a continuación en las dos partes en que se ha dividido este capítulo.

### I. VINILCICLOALQUENOS COMO DIENOS

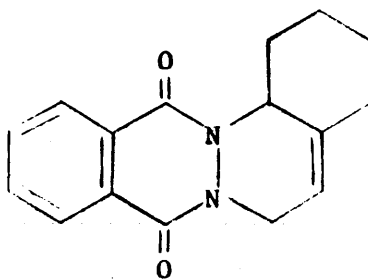
#### A. ENSAYOS CON 1-VINILCICLOHEXENO

Con este dieno, que fue preparado por procedimientos conocidos (54), se ensayó la reacción con 1,4-ftalacindiona y con 3,6-piridacindiona obtenidas a partir de las correspondientes hidracidas por oxidación con hipoclorito de terc-butilo (HTB) o con tetraacetato de plomo (TAP).

En los dos casos se lograron los correspondientes aductos (LXXV y LXXVI) que fueron caracterizados como sólidos de punto de fusión 118,5-120° y 138-140°, respectivamente, y cuyos espectros ultravioleta, infrarrojo y RMN se mostraron concordantes con las estructuras formuladas.



LXXV



LXXVI

Con 3,6-piridacindiona, tanto en los ensayos realizados con HTB como con TAP los rendimientos en aducto fueron del orden del 25-30%; con ftalacindiona sólo se ensayó la oxidación con HTB y el rendimiento fue del orden del 50%.

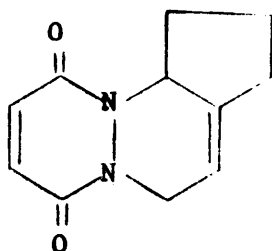
En ambos casos, cuando la oxidación se lleva a cabo con HTB, la reacción de cicloadición es exotérmica, formándose como intermedio un complejo fuertemente coloreado.

#### B. ENSAYOS CON VINILCICLOPENTENO

Frente a este dieno sólo se ha ensayado la 3,6-piridacindiona, puesto que la reacción con 1,4-ftalacindiona había sido ya estudiada anteriormente (55).

El 1-vinilciclopenteno se ha obtenido por un procedimiento no descrito a partir de ciclopentanona y cloruro de vinilmagnesio (59), seguido de deshidratación del carbinol resultante. No obstante, los rendimientos logrados han sido bajos, menores que los descritos por otros métodos (56).

La reacción del vinilciclopenteno con la 3,6-piridacindiona conduce al aducto LXXVII, tanto con TAP como oxidante como con HTB:



LXXVII



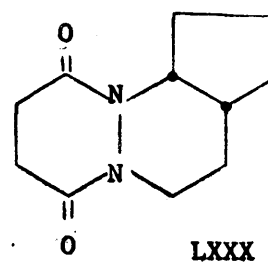
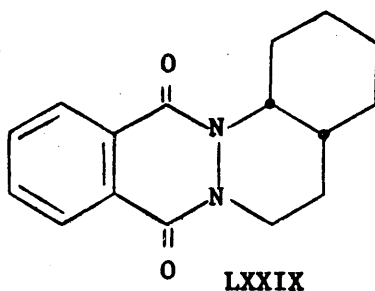
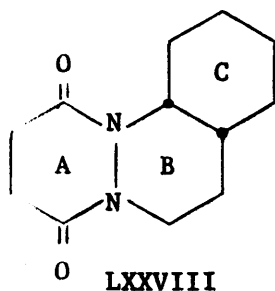
Este compuesto se ha mostrado más inestable que los aductos obtenidos con vinilciclohexeno, resultando su purificación laboriosa, debido a que al tratar de cristalizarlo en disolventes polares se formaban compuestos con aspecto de polímero. Las muestras más puras que han dado análisis más concordantes, se aislaron directamente de la cromatografía y tienen un punto de fusión 102-104,5°.

El aducto que es de color amarillo se descompone lentamente con el tiempo adquiriendo color marrón oscuro. La identidad del aducto queda asegurada por su espectro de RMN, que presenta todas las señales previsibles para la estructura LXXVII. Los mejores rendimientos se obtuvieron con tetraacetato de plomo.

### C. TRANSFORMACIONES EN LOS ADUCTOS

#### 1. Hidrogenación

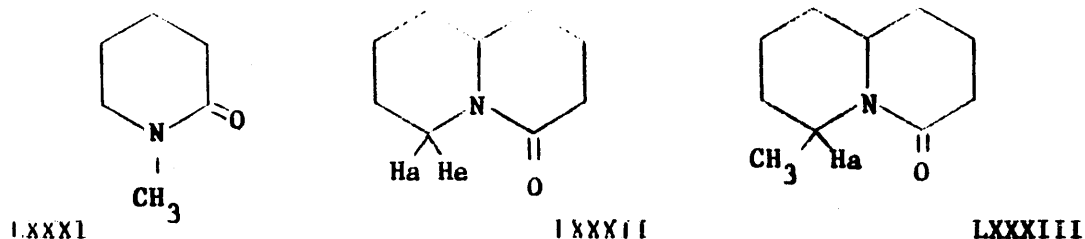
La hidrogenación de los aductos LXXV, LXXVI y LXXVII con paladio sobre carbón, en alcohol como disolvente, condujo respectivamente a los compuestos LXXVIII, LXXIX y LXXX, de punto de fusión: 135-6°C; 118-9°C y 93-4,5°C.



Los rendimientos en los dos primeros casos fueron casi cuantitativos, sin embargo, en la reducción de LXXVII sólo se consiguió un 65% de rendimiento debido a la formación de un subproducto amorfo de punto de fusión bajo, que no se pudo transformar, purificar ni identificar. Esta sustancia puede proceder de impurezas que acompañaban al aducto de partida, puesto que la purificación del mismo resultó difícil como ya se ha dicho.

A los compuestos resultantes en la hidrogenación de los aductos LXXVIII, LXXIX y LXXX, se ha asignado en todos los casos la configuración *cis* en la fusión carbonada de sus ciclos, porque así se deduce del estudio de los espectros RMN de los tres compuestos, ya que todos ellos presentan

espectros análogos con idéntica interpretación. Así el espectro RMN de LXXVIII (fig. 31) que vamos a discutir como ejemplo, presenta una señal ancha a valores de  $\tau$  comprendidos entre 7,7 y 8,8 ppm, correspondientes a los 11 protones ciclohexánicos de los ciclos B) y C) no contiguos a los dos átomos del nitrógeno. Los cuatro hidrógenos del anillo A contiguos a los dos grupos C=O, se manifiestan en un singlete a  $\tau = 7,4$  ppm, lo que pone en evidencia, al ser los cuatro hidrógenos equivalentes, la rápida interconversión silla-silla de este anillo, facilitada por el intercambio en el tipo de fusión en los anillos A y B. Los tres protones restantes contiguos a los átomos de nitrógeno, cabía esperar que apareciese en el espectro por debajo de 7,5 ppm y, en efecto, en esta región, aparte de la señal ya mencionada de 4 hidrógenos a  $\tau = 7,4$  ppm, aparecen 3 protones, 2 a valores de  $\tau = 5,2$  ppm y una a 7,1 ppm. La diferencia tan grande -casi dos partes de millón- de estas dos señales, sólo se justifica si dos de ellos son ecuatoriales y se encuentran en las proximidades del plano del grupo C=O correspondiente. Esto ha sido probado por Bolhmann y Schumann (57), en el estudio de los compuestos LXXXI, LXXXII y LXXXIII.



Los dos protones geminales Ha, He en LXXXII aparecen uno a 5,37 ppm y otro a 7,80 ppm, es decir, con una diferencia en sus desplazamientos de 2,4 ppm, lo que es sólo explicable si este último compuesto tiene una configuración fija en la que un protón en C-6 está en el plano del grupo lactama y tiene un máximo desapantallamiento, mientras que el otro protón en ángulo recto con este plano se encuentra en el área del apantallamiento del grupo -C=O.

Admitido esto en el compuesto LXXVIII que estamos discutiendo, la configuración de los dos anillos B y C tienen que ser necesariamente cis, puesto que una unión trans exige que estos tres hidrógenos, dos sean axiales y uno ecuatorial. Además el protón con centro a 7,1 ppm, aparece como un triplete ( $J = J' = 11$  Hz), desdoblado por un acoplamiento adi

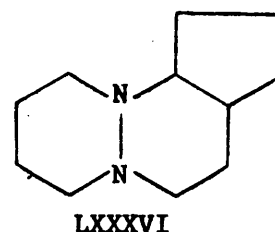
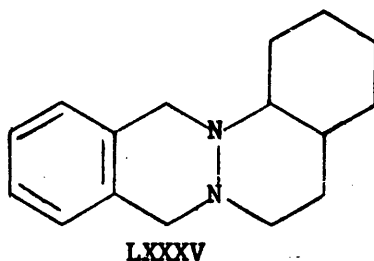
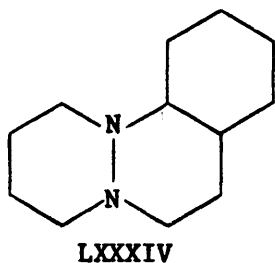
cional ( $J = 4$  Hz), lo que confirma la asignación, pues este protón axial muestra un acoplamiento geminal ( $J = 12$  Hz), un acoplamiento axial-axial (9 Hz) y un tercero axial-ecuatorial (2-5 Hz).

La interpretación de los espectros LXXIX y LXXX conduce a idénticas conclusiones respecto a la fusión de sus ciclos (véase parte experimental).

## 2. Reducción

Por tratamiento de los compuestos LXXVIII, LXXIX y LXXX con hidruro de litio y aluminio en mezclas de éter y tetrahidro furano (58), se llega a residuos líquidos que enrojecen rápidamente en contacto con el aire y destilados a vacío bajo atmósfera de nitrógeno, dan lugar a tres compuestos de puntos de ebullición  $84^{\circ}/5$  mm;  $132-133^{\circ}/0,2$  mm y  $179-180^{\circ}/0,1$  mm respectivamente.

Inicialmente son líquidos incoloros pero enseguida oscurecen transformándose gradualmente en semisólidos de color casi negro y aspecto de polímero.



Las características del compuesto de p.e.  $132-3^{\circ}/0,2$  mm difieren ligeramente de las de los otros dos. Es el más estable de los tres; y recién destilado es un líquido denso de color amarillo muy pálido que puede conservarse inalterado bajo atmósfera de nitrógeno durante varios días, adquiriendo consistencia semisólida.

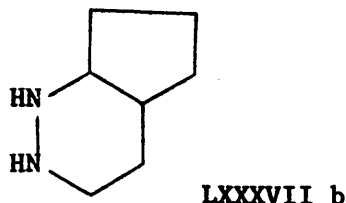
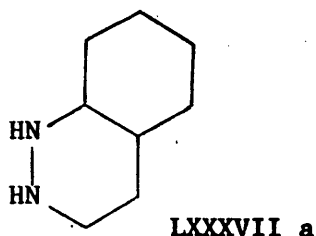
Los análisis, espectros UV, IR y de RMN de los dos primeros son concordantes con las estructuras LXXXIV y LXXXV. La estructura de LXXXIV que ha sido obtenido por otro procedimiento (1), se ha confirmado además con la formación de sus correspondientes derivados sólidos cristalinos (picrato e hidrocloreuro), tal como se describe en la parte experimental.

El tercer compuesto debería poseer la estructura LXXXVI, pero su p.e. ( $179-80^{\circ}\text{C}/0,1$  mm Hg), anormalmente alto, así como su análisis y ciertas

características espectroscópicas hacen dudar de tal consignación. En efecto, el espectro IR presenta una banda ancha a  $3200-3400\text{ cm}^{-1}$  de OH asociado y sus cifras analíticas no son muy correctas. El espectro de RMN figura 36, se muestra, sin embargo, concordante con la estructura LXXXVI aunque aparecen en el mismo señales entre 6,0-6,6 ppm y 8,6-8,9 ppm que pueden atribuirse a impurezas que fuesen las responsables de la banda de OH en el espectro IR y de las discrepancias que presenta el análisis.

### 3. Ensayos de hidrólisis. Isomerización de LXXIX

Con el fin de llegar a perhidrodiazinas bicíclicas como LXXXVIIa y LXXXVIIb, se han hecho numerosos ensayos de hidrólisis en medio ácido.

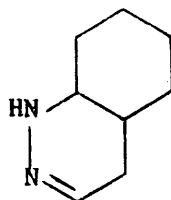


Cabía esperar que la hidrólisis de LXXVIII y LXXXIX condujese al mismo compuesto LXXXVIIa, mientras que de la LXXX originase LXXXVIIb, pero en ninguno de los tres casos se puede asegurar haber llegado con certeza a estos compuestos.

La hidrólisis de LXXVIII con ácido sulfúrico (1:1) condujo a un líquido denso muy inestable al aire con fuerte olor a amina, que se destiló a vacío bajo atmósfera de nitrógeno, obteniéndose así un líquido incoloro de p.e.  $45-8^{\circ}$  (0,2 mm de Hg). El análisis elemental de este líquido coincide con la estructura formulada para la perhidrocinolina correspondiente pero con dos átomos de hidrógeno menos. Un estudio detallado de los espectros IR, UV y RMN confirman la existencia de un doble enlace. En el espectro IR aparece una banda a  $3.300\text{ cm}^{-1}$  de tensión N-H y otra de flexión a  $1620\text{ cm}^{-1}$ . A  $3.010\text{ cm}^{-1}$  hay una banda atribuible a tensión de doble enlace etilénico y otra a  $850\text{ cm}^{-1}$  característica de un doble enlace trisustituido.

El espectro UV presenta un máximo a  $235\text{ m}\mu$  que no cabría esperar si el compuesto fuese la perhidrocinolina y en el espectro RMN aparece un multiplete centrado a  $3,55\tau$ , asignable a un protón etilénico. Con todos estos datos, y aunque existe alguna duda acerca de la posición exacta

del doble enlace, se propone la estructura LXXXVIII para el compuesto aislado:

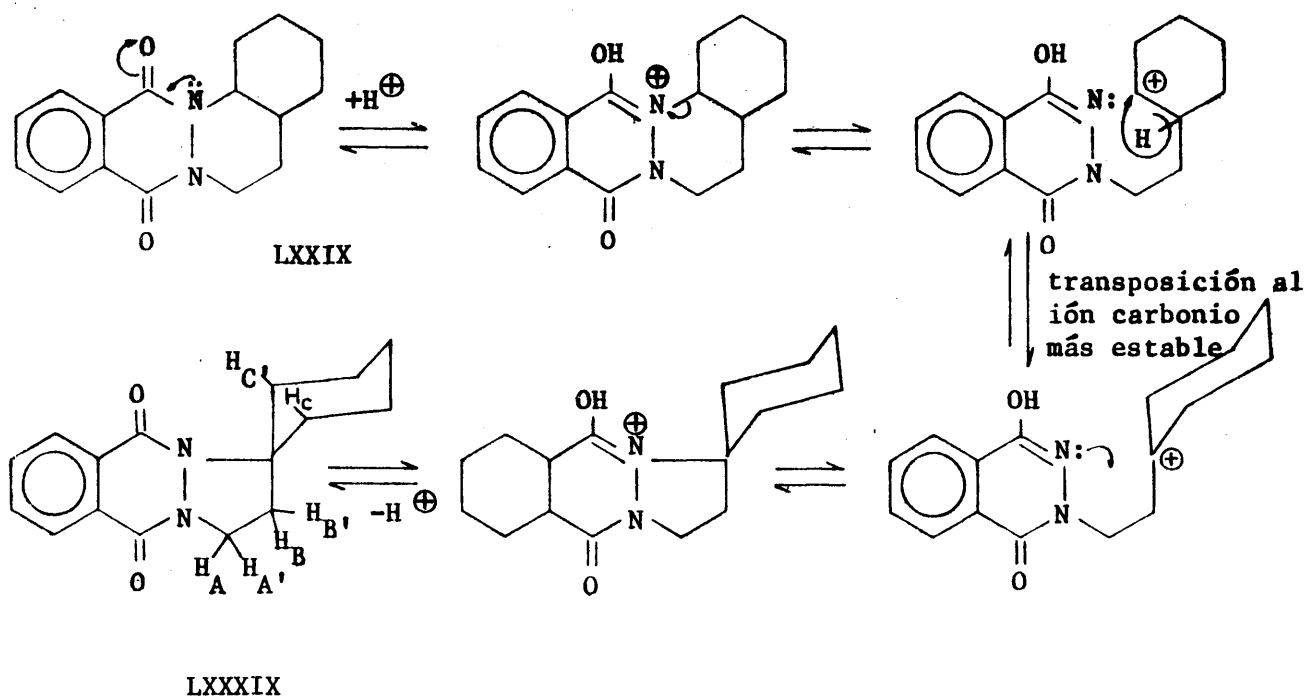


LXXXVIII

La hidrólisis de LXXX, en condiciones idénticas a las del compuesto anterior, conduce también a un líquido inicialmente incoloro con fuerte olor a amina, pero aún mucho más inestable al aire. Su destilación en atmósfera inerte condujo a una muestra de destilado incolora que permitió el registro de un espectro RMN (fig. 38). Aunque la sustancia no pudo analizarse, este espectro permite asignar a la misma la esperada estructura LXXXVIIb, ya que en él solo aparecen señales correspondientes a protones de grupos NH a 5,9 ppm y protones cicloalcanicos en una señal ancha comprendida entre 6,4 y 9,0 ppm.

Un resultado muy interesante es la transposición observada en el compuesto LXXIX, de p.f. 117-118°, al intentar hidrolizarlo de forma paralela a los compuestos LXXVIII y LXXX. En efecto, cuando se trató con ácido sulfúrico 1:1 se transformó en un isómero de p.f. 160-161°. Esta isomerización es aún más rápida y transcurre con mayor rendimiento (~ 90%) cuando se efectúa con ácido sulfúrico concentrado a 80-100°.

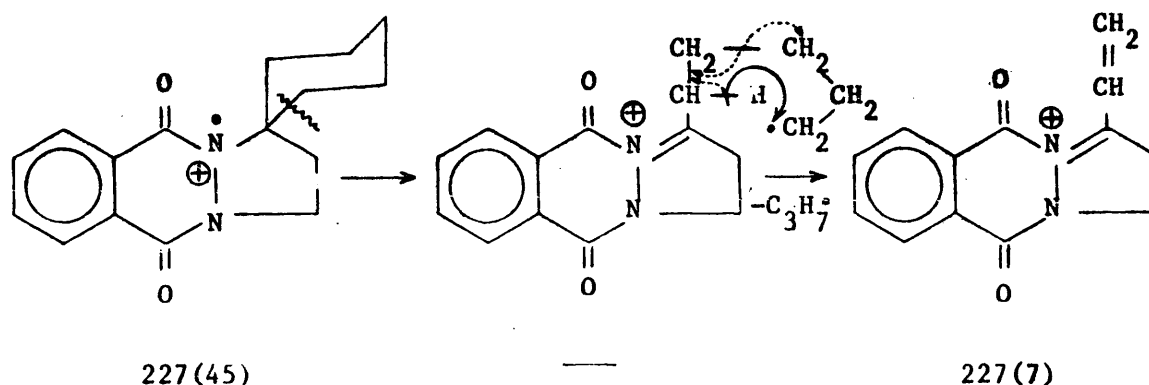
El estudio de los espectros RMN y de masas de este compuesto, lleva a la identificación del mismo con el espirocompuesto LXXXIX, cuya formación puede interpretarse a través de los siguientes equilibrios ácido-base:



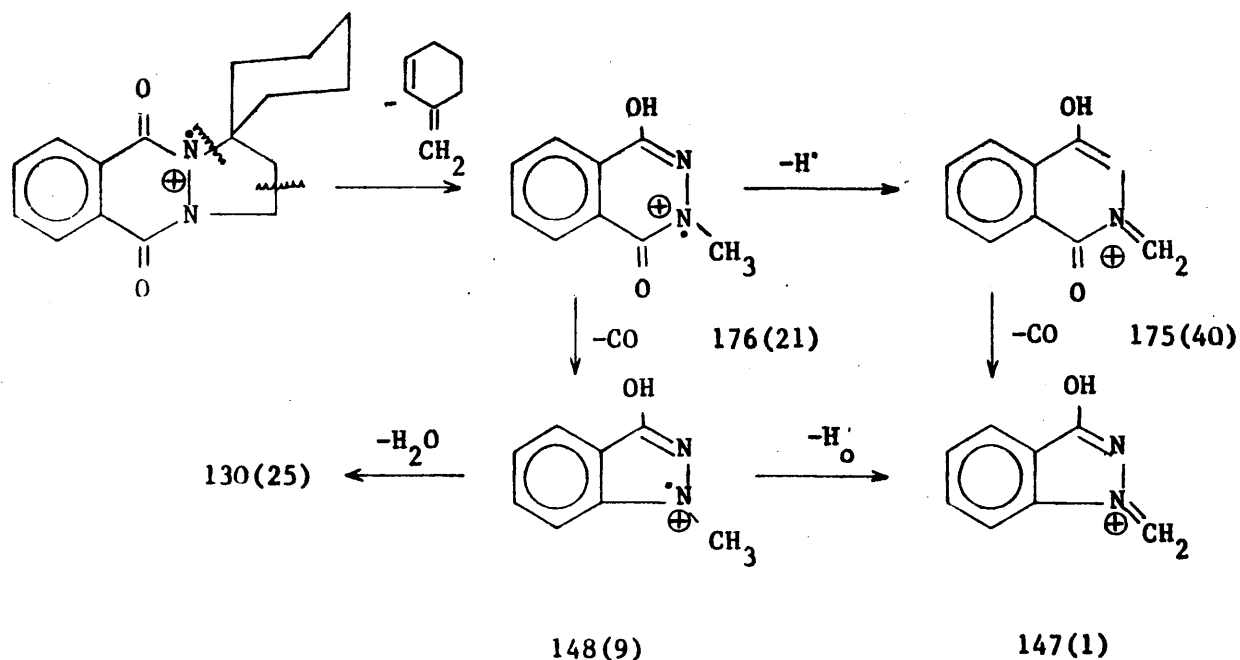
En el espectro RMN de LXXXIX, además de las señales de los cuatro protones aromáticos a valores de  $\tau = 1,7-2,4$  ppm y de ocho protones de los 10 del anillo de ciclohexano a  $\tau = 7,9-9,0$  ppm, aparecen como señales más importantes para la asignación estructural dos multipletes con apariencia de tripletes centrados a valores de  $\tau = 5,91$  y  $7,70$  ppm, respectivamente. La primera de las señales corresponde a los protones A y A' del grupo metileno contiguo a uno de los átomos de nitrógeno, que forman con los protones del grupo metileno adyacente, B y B', responsables de la otra señal, un sistema AA'BB'. La suma  $J_{AB} + J_{AB'}$  vale  $14,4$  Hz y los valores individuales de estas constantes han de ser muy parecidos.

Con centro a  $7,07$   $\tau$  aparece un multiplete ensanchado con intensidad correspondiente a dos protones. Aunque su estructura aparece difusa, es posible evaluar dos de sus desdoblamientos:  $J = 11,9$  Hz y  $J = 8-9$  Hz. Esta señal debe asignarse a los dos protones restantes del anillo de ciclohexano, que deben ser los axiales, C y C', unidos a los átomos de carbono contiguos al átomo de carbono espiránico, ya que  $J = 11,9$  Hz debe corresponder al acoplamiento geminal y  $J = 8-9$  Hz al acoplamiento axial-axial.

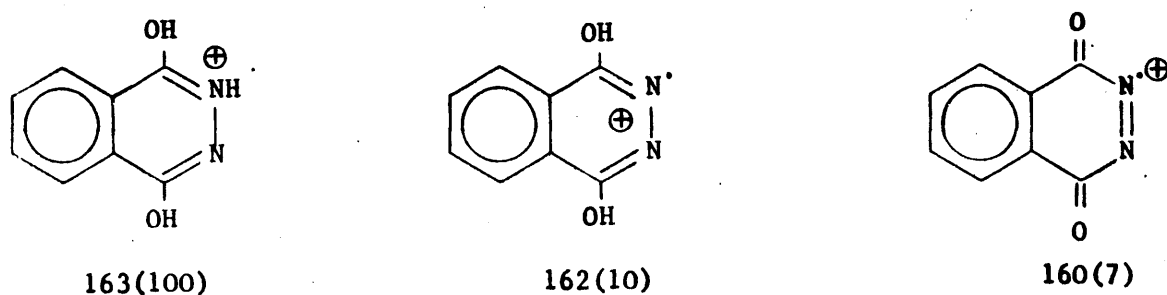
En el espectro de masas (fig. 56) el ión molecular aparece claramente con una abundancia relativa del 45%. Otros iones de relación m/e elevada son los que aparecen a 241(1), 338(1), 227(7), 214(2), 213(2) y 201(2). Estos iones deben formarse a partir del ión molecular por eliminación en el mismo de un radical etilo (241), propilo (227), butilo (213) y pentilo (201) o de moléculas de propeno (228) y buteno (214). La formación de estos iones o iones radicales exige la apertura del anillo de ciclohexano que debe ocurrir a través de una fragmentación  $\beta$ . Por ejemplo, la formación del ión más abundante de los mencionados (227) se puede interpretar de la siguiente forma;



Otros iones abundantes son los que aparecen a 175 (40) y 176 (21). Estos deben ser consecuencia de una doble fragmentación con apertura del ciclo pentagonal. Sus estructuras y las de los iones originados en su evolución pueden ser:

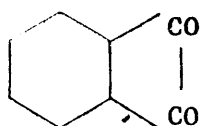


El pico base aparece a un valor  $m/e = 163$  junto a otros relativamente intensos a 162 y 160. La estructura probable de los mismos puede ser:

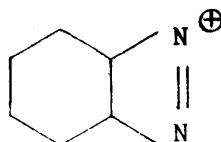


Finalmente, otros iones abundantes en el espectro, como los que aparecen a 132 (2), 108 (18) y 104 (20), son interpretables con la estructura LXXXIX:





132(2)

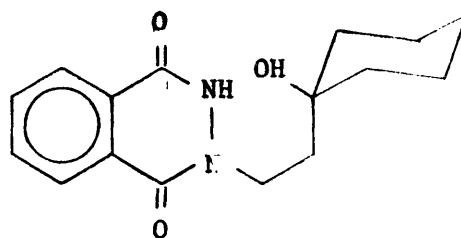


104(20)



108(1)

Refluyendo el compuesto LXXIX con ácido sulfúrico diluido (1:2), ya no se llega como único producto al compuesto LXXXIX sino a una mezcla de sustancias. En primer lugar se aisló en el medio ácido de la reacción un sólido que fue identificado como ácido ftálico. En medio básico y por extracción con cloruro de metileno se llega a un compuesto coloreado de p.f. 211-213° que no se pudo purificar. El análisis elemental de una muestra impura se aproxima al correspondiente compuesto de partida más una molécula de agua. Su espectro RMN (fig. 40) es muy parecido al del compuesto LXXXIX, presentando una señal adicional a  $\tau = 6,15$  ppm que puede atribuirse a un protón de un grupo NH. El espectro IR muestra dos bandas a 3.415 y 3.480  $\text{cm}^{-1}$  que también puede atribuirse a este último agrupamiento o a OH. Todo hace pensar que el compuesto aislado procede de LXXXIX por hidrólisis parcial del mismo. Pudiera pensarse en la estructura XC, aunque el agrupamiento CO-NH debería existir fundamentalmente en forma enólica y el agrupamiento OH enólico no se manifiesta muy claramente en el espectro IR.



XC

Finalmente el aceite residual procedente del filtrado del sólido anterior, de color oscuro y olor a amina, se destiló, como en los casos anteriores, a vacío y bajo atmósfera de nitrógeno. En parte se carbonizó pero destiló un líquido denso, amarillo, de p.f.  $86^{\circ}$  (0,2 mm de Hg), que oscurecía sensiblemente con el tiempo. El destilado se recogió en tan pequeña cantidad que sólo pudo registrarse un espectro RMN (fig. 41) del mismo. En éste han desaparecido los dos multipletes a 1,7 y 2,2 ppm de los cuatro hidrógenos aromáticos presentes, tanto en el compuesto de partida como el espirocompuesto procedente de su isomerización. Este líquido puede tratarse de LXXXVIIa, de su isómero espiránico procedente de LXXXIX o de una mezcla de ambos.

## II. REACCIONES CON ALQUENILBENCENOS

La reactividad de las diazaquinonas con alquenilbencenos ha sido estudiada con estireno, anetol e isosafrol, como dienos etilenaromáticos más representativos.

### A. REACCIONES CON ESTIRENO

#### 1. 3,6-Piridacindiona

El ensayo de la reactividad de la 3,6-piridacindiona con estireno ha sido realizado en varias condiciones, empleando tanto HTB como TAP como oxidantes. En todos los ensayos se vio enseguida que ocurría reacción por la decoloración más o menos rápida de las soluciones verdes de la diazaquinona al ser tratadas con el dieno, o por el consumo del TAP cuando se empleaba este oxidante.

Sin embargo, de la solución resultante, una vez alcanzada la temperatura ambiente, se encontraron serias dificultades para el aislamiento y caracterización de productos puros.

Así, cuando se empleó como oxidante HTB y se trató con estireno la solución de diazaquinona a una temperatura aproximada de  $-70^{\circ}$ , la solución verde esmeralda se decoloró sin observarse ninguna coloración oscura intermedia, como ocurre generalmente cuando se emplean dienos alifáticos. De la solución fría se separó un sólido con rendimiento aproximado del 30% que pudo ser purificado hasta fijar su punto de fusión en  $190-191^{\circ}$ .

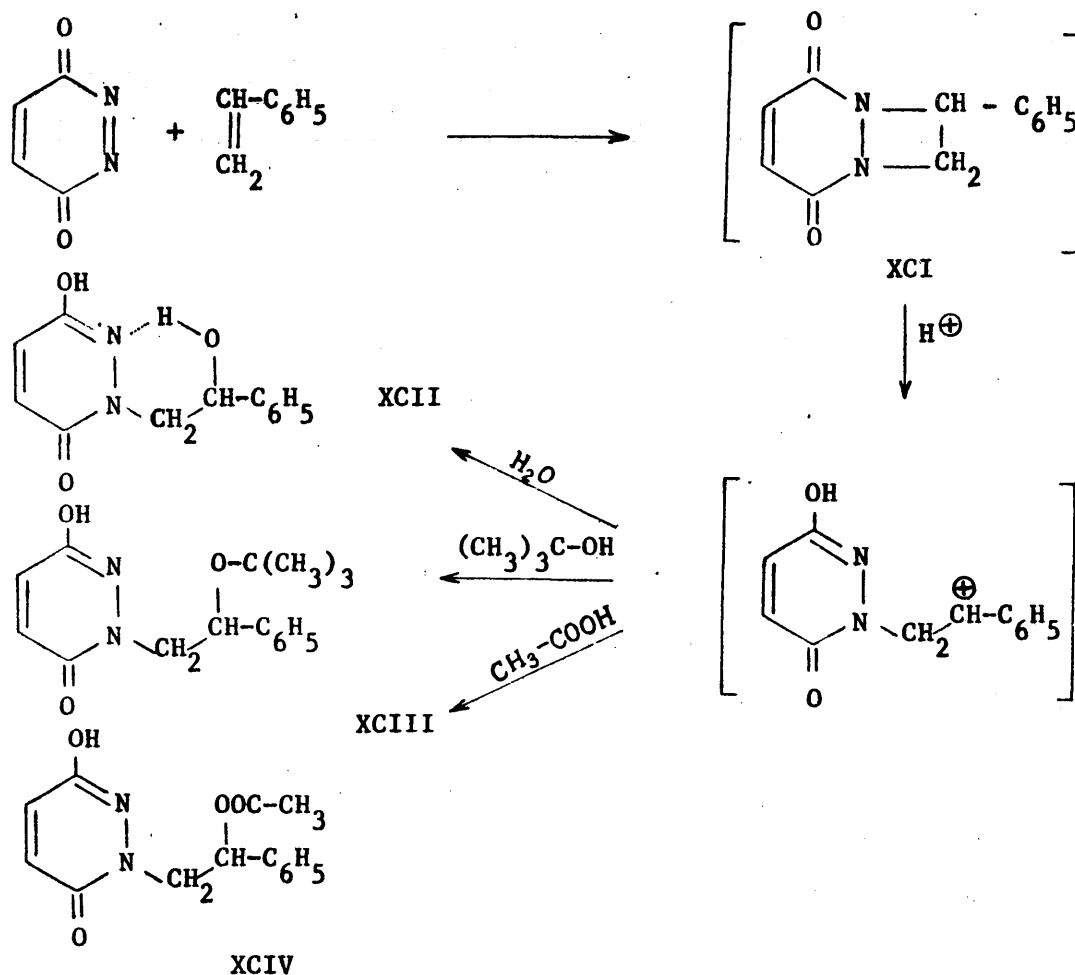
De la solución restante, debidamente tratada, se aisló una nueva substancia de p.f. 234-235°, con rendimiento del 16% aproximadamente.

En el ensayo realizado con tetraacetato de plomo como oxidante y después de la separación cromatográfica necesaria se obtuvo un nuevo compuesto, distinto de los anteriores, de p.f. 218-219° (Rendimiento 25%).

El análisis de cada uno de los tres compuestos anteriores no coincide con el calculado para el aducto 1:1 ni para el 2:1, correspondiéndose en cambio, con compuestos procedentes del aducto 1:1 por adición de una molécula de agua en el primer compuesto, alcohol terc-butílico en el segundo y ácido acético en el tercero.

La determinación de la estructura de estos productos ha sido difícil. En principio se pensó en derivados de diazahidrofenantreno resultantes de una cicloadición 1,4 del tipo de Diels-Alder, pero el estudio detenido de los espectros IR, RMN y sobre todo de los espectros de masas, conduce a las estructuras abiertas XCII, XCIII y XCIV. La formación de estos compuestos se puede interpretar fácilmente a través de una cicloadición 1,2 para dar el correspondiente aducto 1:1 (XCI), que debe corresponder al abundante sólido inestable que funde a unos 150°, aislado tal como se describe en la parte experimental, con un rendimiento 45% aproximadamente y que al tratarlo de purificar se transforma en XCII.

Este intermedio, tanto en los procesos de purificación como en la misma reacción de formación, puede adicionar agua, ácido acético o alcohol terc-butílico con apertura del ciclo de cuatro eslabones por catálisis ácida, transformándose en los productos aislados:



Hay que hacer notar que el ácido acético es el subproducto normal en la reacción de formación del aducto cuando se emplea TAP como oxidante, y alcohol terc-butílico es el subproducto con hidrógenos activos cuando el oxidante empleado es el HTB; en cuanto al agua, debe proceder de los disolventes utilizados.

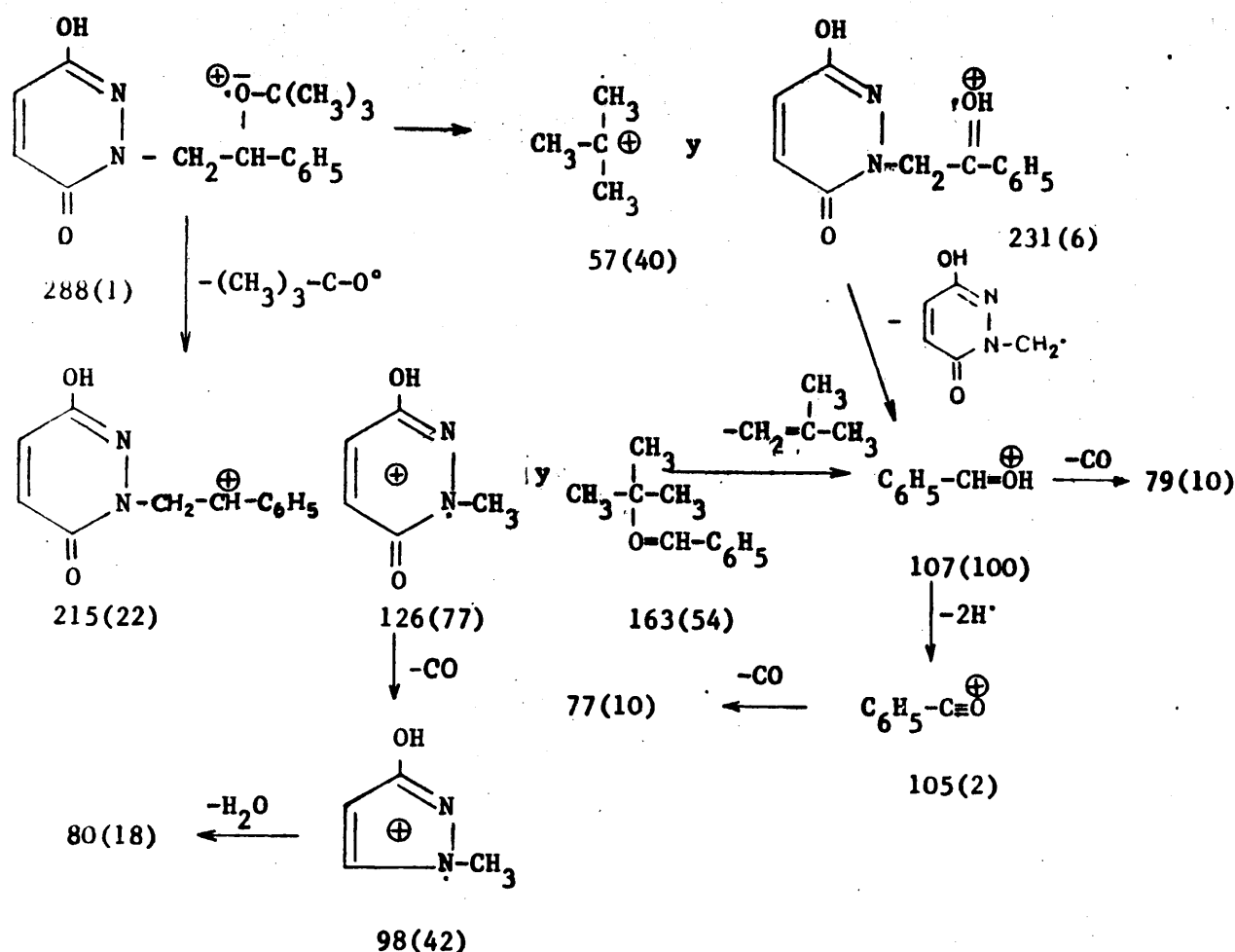
Los espectros RMN de estos compuestos son perfectamente compatibles con las estructuras propuestas. En todos los casos aparece un singlete a 2,5-3,0 ppm (escala  $\tau$ ) asignable a los cinco protones equivalentes del

grupo fenilo, y aproximadamente en la misma región, aparecen los dos protones etilénicos. Lo más característico de estos espectros es el sistema ABX formado por los protones del agrupamiento  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$ . El cuádruplete del mismo aparece en el compuesto XCII a 4,90 ppm y el multiplete de ocho líneas a 5,75 ppm ( $J = 13$  cps). Así mismo las señales atribuibles a otros grupos como el terc-butilo en el compuesto XCIII, se identifican fácilmente.

En cuanto a los espectros IR, en los tres casos hay una banda ancha de OH enólico a  $3100-2500\text{ cm}^{-1}$ . A  $1650\text{ cm}^{-1}$  aparece otra de tensión de C=O amídico, así como a  $1250\text{ cm}^{-1}$  la de tensión del enlace C-O. Así mismo existen indicios claros del doble enlace etilénico y del grupo fenilo. En los tres casos aparecen dos bandas entre  $3000$  y  $3100\text{ cm}^{-1}$ , bandas de tensión del anillo bencénico entre  $1500$  y  $1600\text{ cm}^{-1}$  y una banda clara de monosustitución a unos  $700\text{ cm}^{-1}$ .

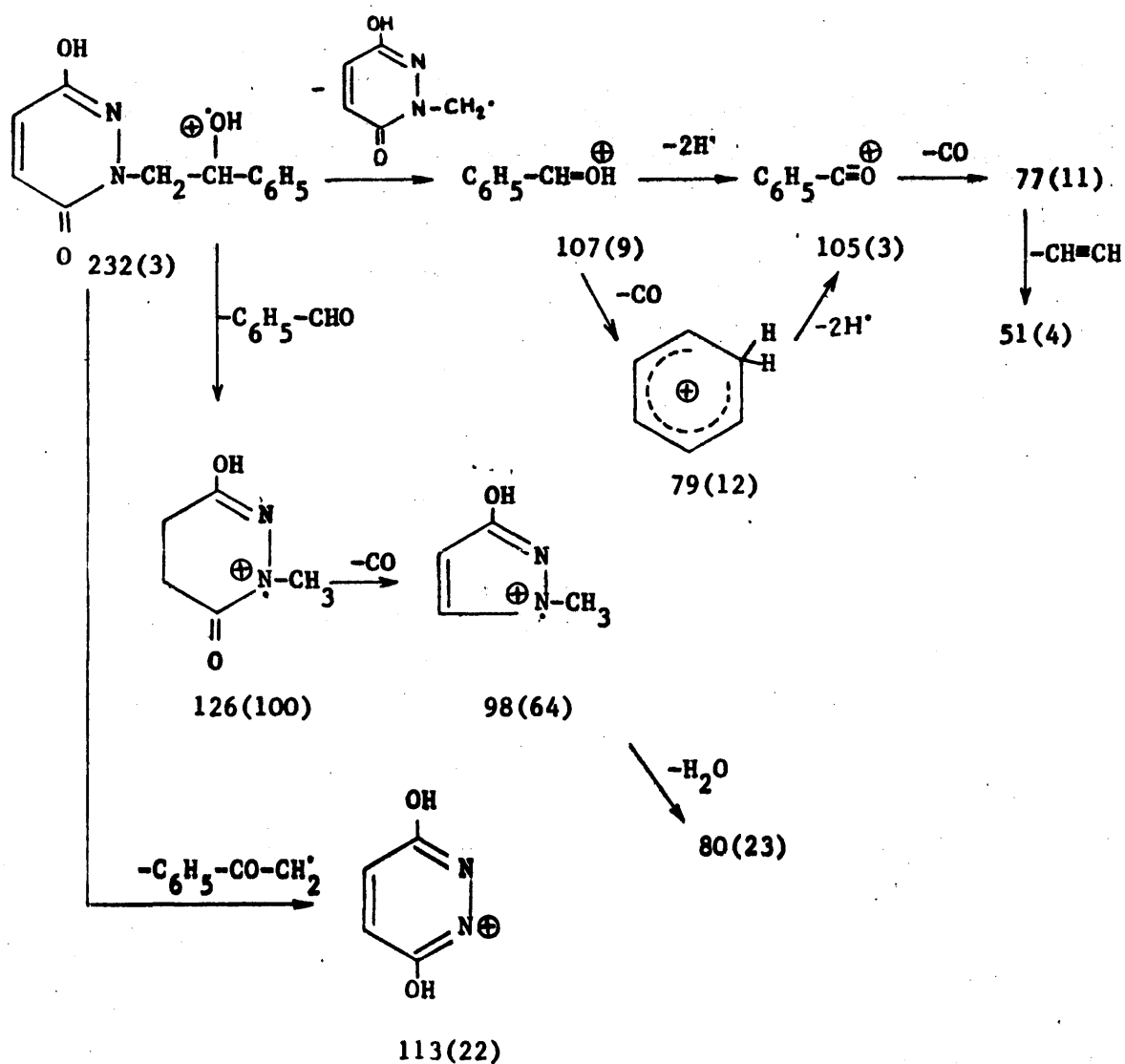
Además en XCII aparece una banda a  $3400\text{ cm}^{-1}$  que debe ser la del OH con asociación intramolecular. En el espectro de XCIV, además de las bandas ya descritas, hay una clara de éster a  $1745\text{ cm}^{-1}$  y otra ancha entre  $1250-1220$  assignable al grupo acetato. En cuanto al espectro de XCIII a  $1375\text{ cm}^{-1}$  y  $1365\text{ cm}^{-1}$  hay dos bandas que pueden atribuirse al radical terc-butílo y otra a  $1078\text{ cm}^{-1}$  que puede ser de tensión del enlace C-O éter.

Pero lo que confirma definitivamente estas estructuras es el estudio de los espectros de masas, cuyos fragmentos principales son perfectamente lógicos si las estructuras son las propuestas. En el siguiente esquema se muestra la fragmentación que experimenta el producto de adición de alcohol terc-butílico, XCIII (espectro, fig. 58). Debajo de la estructura que se propone para cada ión o ión radical, está la relación masa/carga y entre paréntesis la abundancia del mismo en las condiciones de realización del espectro:



Por ruptura heterolítica del enlace C-O en el ión molecular, se forma el relativamente estable catión terc-butilo, que aparece en el espectro con una abundancia de 40. Asimismo por eliminación de un radical terc-butilo debe formarse el ión de  $M/e$  231. Por otra parte, los abundantes iones de masas 215, 126 y 163 son fácilmente interpretables en cuanto a su formación por fragmentación alfa en el ión molecular. El ión de relación masa/carga = 163, es el que suministra el pico base, el estable ión oxonio de relación  $M/e$  = 107 por pérdida de isobuteno, y cuya evolución posterior a los iones 105, 97 y 77 es muy conocida en los compuestos aromáticos. Así mismo son muy frecuentes en el espectro los iones o iones radicales originados por pérdida de CO en todos aquellos que poseen el anillo de piridacina, como el de masa 98 (42).

El espectro de masas del producto de adición de agua (XCII) es completamente paralelo (fig. 57):



El pico base es ahora el de masa 126, originado por pérdida de benzal dehído en el ión molecular, cuya evolución posterior a los iones de  $M/e = 98$  y  $80$  es perfectamente lógica. También se forma en este caso el ión de masa 107 y todos los que se originan en su evolución así como el ión de masa 113 por eliminación de un radical fenacilo en el ión molecular.

## 2. 1,4-Ftalacindiona

Todos los ensayos realizados para estudiar la reactividad de la 1,4-ftalacindiona con estireno demostraron que la reacción entre ambos transcurre a mayor velocidad que cuando se emplea 3,6-piridacindiona, aunque en principio, el comportamiento es bastante análogo al de esta última diazaquinona, ya que se han aislado productos análogos a los formados con 3,6-piridacindiona, junto a otros procedentes de la cicloadición 1,4.

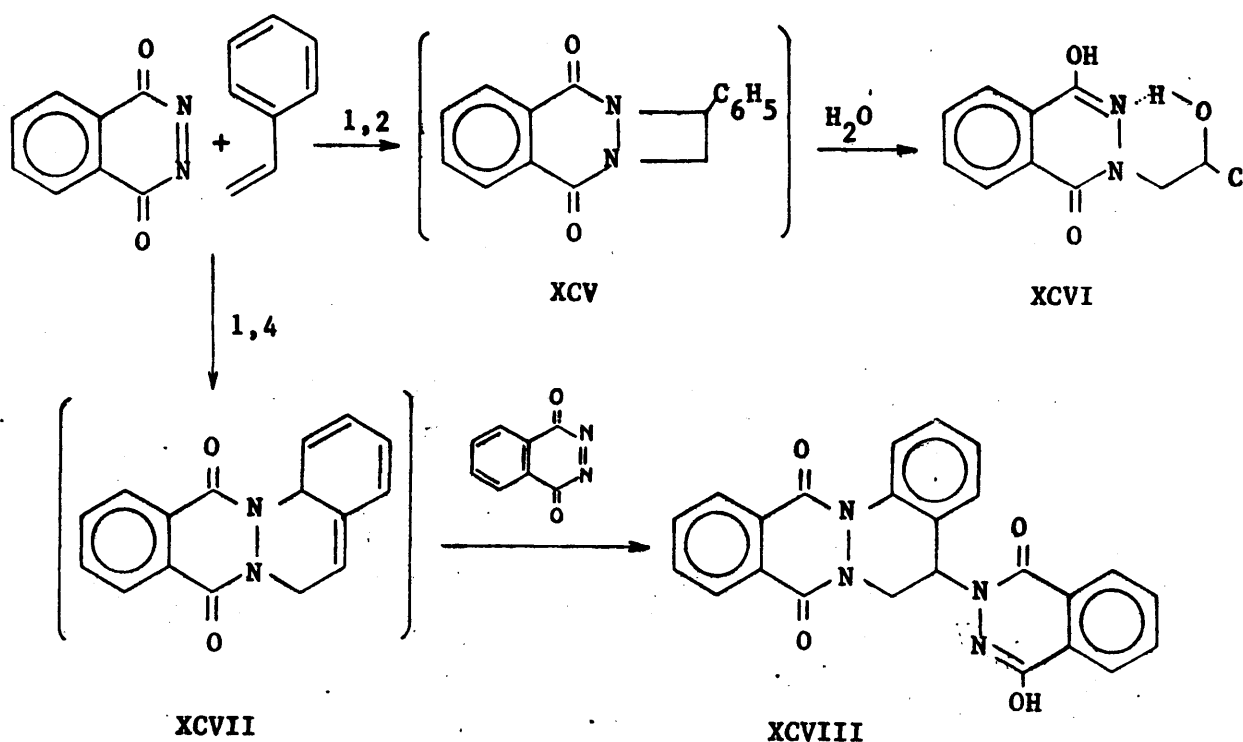
En efecto, cuando una solución de 1,4-ftalacindiona preparada por oxidación con HTB, se trata con estireno, tiene lugar su decoloración y de la solución fría se separa un sólido de p.f.  $297-302$  y peso molecular 424, correspondiente por tanto, a un aducto 2:1. De la misma reacción se aísla (véase parte experimental) un sólido muy inestable al calor, que recristalizado cuidadosamente fija su punto de fusión a  $176-179^{\circ}$  y cuyo análisis indica que procede de la hidrólisis de un aducto 1:1.

Cuando en la reacción se emplea TAP como oxidante, se aísla por precipitación, tal como se describe en la parte experimental, el sólido blanco anterior de p.f.  $297-302^{\circ}$ , junto a un nuevo compuesto que recién cromatografiado funde a  $256-259^{\circ}$ , pero que recristalizado en benceno funde con descomposición a  $264-267^{\circ}$ . Este compuesto es muy inestable, difícil de aislar y más aún de purificar. Según muestra su espectro de masas su peso molecular es 322, lo que parece indicar que está constituido por una molécula de diazaquinona, otra de estireno y una tercera de ácido acético. El análisis elemental no se consiguió con difras correctas y el espectro IR hubo de registrarse con una muestra impura, que no obstante, presentaba claramente las bandas correspondientes a un grupo acetato. Del estudio de su espectro RMN hay que hacer notar la no aparición en la zona de los protones aromáticos del singlete de grupo fenilo aparecido en los productos anteriormente descritos, sino que las señales correspondientes a los protones de este anillo están desdoblados como puede corresponder a un benceno orto-disustituido.



Todos estos datos nos hacen suponer que el compuesto resulta de la adición de una molécula de ácido acético a un aducto 1:1, seguido de deshidrogenación, pero no puede asignarse al mismo una estructura definitiva, ya que dadas las dificultades que presenta su purificación, los datos obtenidos no son del todo seguros.

En cuanto a las estructuras de los otros dos compuestos obtenidos en la reacción entre la 1,4-ftalacindiona y el estireno, deben ser las que se muestran a continuación (XCVI y XCVIII):



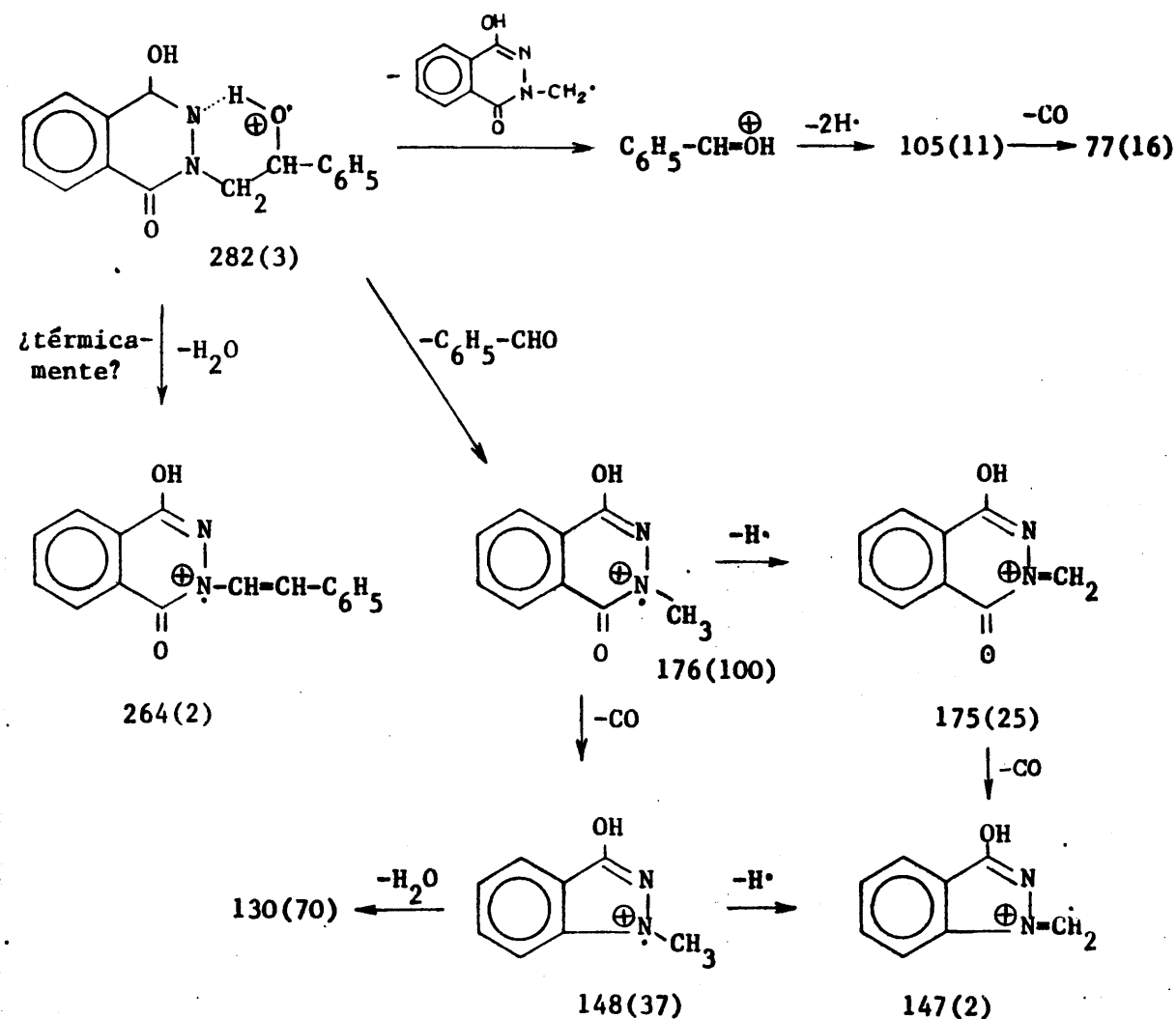
El compuesto de p.f. 176-179° debe poseer la estructura XCVI y debe formarse a través del correspondiente aducto de cicloadición 1,2 (XCV), por adición posterior de una molécula de agua según el mecanismo que se supuso para la formación de los productos aislados en la reacción del estireno con 3,6-piridacindiona.

Tanto el análisis elemental como los espectros IR, UV, RMN y de masas, se muestran de acuerdo con la estructura que se propone. En efecto, el espectro IR muestra una banda aguda a  $3450\text{ cm}^{-1}$  atribuible a un grupo OH con asociación intramolecular y a  $3300-2500\text{ cm}^{-1}$  una banda ancha de OH enólico. A  $1642\text{ cm}^{-1}$  aparece la banda asignable al agrupamiento amí-

dico.

El espectro RMN muestra una señal a  $\tau = 1,2-2,0$  ppm atribuible a los cuatro protones del núcleo bencénico ortodisustituido y a 2,45 ppm aparece el singlete característico del grupo fenilo. Así mismo, en el sistema ABX formado por los protones del agrupamiento  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$  se ve claramente como muestra con más detalle el espectro registrado en piridina que se muestra en la figura 47.

El espectro de masas (fig. 60) confirma así mismo la estructura formulada. Es análogo a los espectros de los productos obtenidos en los ensayos con 3,6-piridacindiona y la interpretación y asignación de los principales picos puede seguirse en el siguiente esquema:



El pico base procede del ión molecular por pérdida de benzaldehído mediante una fragmentación alfa y los restantes fragmentos son análogos a los de los compuestos XCII, XCIII, XCIV.

En cuanto al producto de p.f. 297-302° se le puede asignar la estructura XCVIII que debe formarse a través del aducto intermedio XCVII, por adición de una segunda molécula de diazaquinona. Probablemente la adición de esta segunda molécula tiene lugar mediante una cicloadición 1,2 al doble enlace del anillo C, seguido de apertura del ciclo de cuatro eslabones por un mecanismo catalizado por ácidos, análogo al indicado en casos anteriores. En este caso el ión carbonio intermedio debe estabilizarse eliminando un protón, con lo que se consigue la aromatización del anillo procedente del dieno.

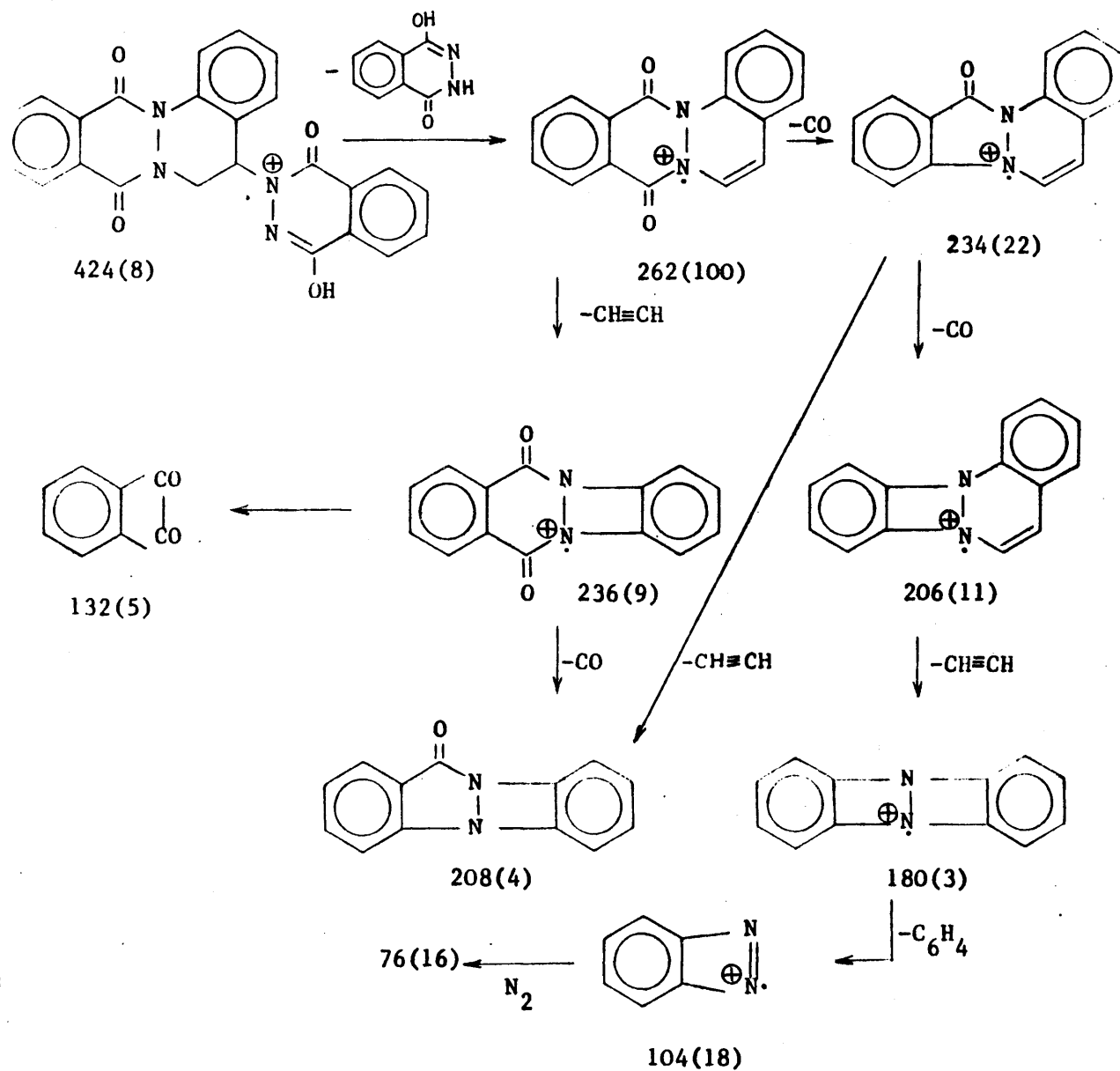
En el espectro de RMN, como ocurre con el compuesto de p.f. 264-7° (cuya estructura no se ha podido asignar pero que se supone proviene también de una cicloadición 1,4), no aparece el singlete típico del grupo fenilo; las señales correspondientes a este anillo están desdobladas. A  $\tau = 1,75-2,3$  ppm hay una señal de 4 protones aromáticos que deben ser los situados en orto respecto de los grupos CO (de los dos núcleos benzenicos de 1,4-ftalacindiona). A  $\tau = 2,30-3,0$  ppm aparecen los tres protones aromáticos restantes del anillo procedente del estireno.

Los tres protones del agrupamiento  $-\text{CH}_2-\text{CH}-$  aparecen a  $\tau = 3,74$  (CH), 4,7 ( $\text{CH}_2$ , ecuatorial) y 5,95 ( $\text{CH}_2$ , axial). Uno de los protones del grupo metileno aparece a campos anormalmente bajos, debido probablemente al desapantallamiento que el grupo CO contiguo ejerce sobre el protón ecuatorial, situado aproximadamente en el mismo plano que el grupo  $\text{C}=\text{O}$ .

En el espectro IR de XCVIII no aparece banda alguna a  $3300-3500\text{ cm}^{-1}$  y hay una banda ancha de  $3300$  a  $2500\text{ cm}^{-1}$ , característica de OH enólico. La región comprendida entre  $1550$  y  $1700\text{ cm}^{-1}$  es muy parecida a la correspondiente a los espectros de los aductos de cicloadición 1,4, obtenidos por reacción de la 1,4-ftalacindiona y vinilciclenos. La banda de CO amídico interno aparece entre  $1665$  y  $1680\text{ cm}^{-1}$ , como en los espectros a que nos referimos. Además existen bandas a  $1585$ ,  $1600$  y  $1625$  de dobles enlaces aromáticos.

El espectro de masas también confirma la estructura XCVIII. El pico molecular se manifiesta claramente a 424, siendo el pico base (262) precisamente el que se forma por eliminación de una molécula de hidracida

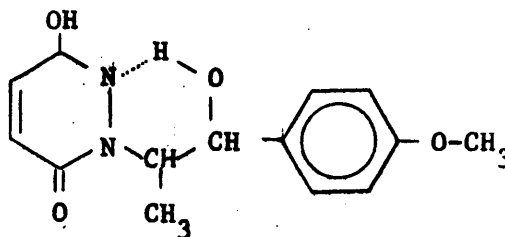
trática en el ión molecular (la pérdida de esta molécula también puede tener lugar térmicamente en el compuesto en estudio). El resto de los picos importantes del espectro (fig, 61) de relación m/e elevada se justifican así mismo a partir del pico base según las fragmentaciones que pueden seguirse fácilmente en el esquema siguiente, todos ellos originados por pérdida de CO, CH≡CH y N<sub>2</sub>:



## B. REACCIONES CON ANETOL

## 1. 3,6-Piridacindiona

El estudio de la reaccionabilidad de la 3,6-piridacindiona con anetol se ha realizado empleando como oxidante TAP. Aunque la reacción de ambos compuestos tiene lugar bastante rápidamente, de la mezcla de reacción resultó sumamente difícil el aislamiento de sustancias puras. Empleando diversos tipos de separación y purificación (véase parte experimental) se consiguió aislar un abundante sólido de PF  $\approx 100^{\circ}\text{C}$ , que sufre transformaciones al intentar recristalizarlo, como se deduce del aislamiento, por una parte de una sustancia plástica de probable tipo polímero que precipita de la solución en caliente, y de otra, de un sólido blanco que cristaliza a continuación, de la misma solución al enfriarse y cuyo punto de fusión se eleva de forma anormal, lo que hace suponer que sigue transformándose a lo largo del proceso de purificación. Por esta razón solamente se pudo llegar al aislamiento de un producto de pureza relativamente aceptable de p.f.  $164-170^{\circ}$ . Los espectros RMN e IR de este compuesto parecen estar de acuerdo con la estructura tal como XCIX:



XCIX

En efecto, el espectro RMN del compuesto presenta los dos hidrógenos alilénicos del anillo de piridacina en forma de un singlete a  $\tau = 2,18$  ppm. A 2,77 ppm se encuentra un multiplete atribuible a los dos hidrógenos aromáticos en orto respecto al grupo metoxilo y a  $\tau = 2,46$  aparecen los otros dos hidrógenos aromáticos del mismo núcleo. A  $\tau = 4,05$  ppm y a  $\tau = 4,9$  ppm se registran dos señales acopladas, correspondientes cada una a un protón, que deben asignarse a los dos hidrógenos del agrupamiento -CH-CH- de la molécula. La primera, en forma de "duplete" debe corresponder al hidrógeno del carbono unido al fenilo y al grupo OH y, la se-

gunda al hidrógeno del carbono contiguo al metilo y al átomo de nitrógeno. La constante de acoplamiento de ambas señales es  $J = 10,6$  cps, lo que puede indicar que ambos hidrógenos se encuentran en conformación anti uno respecto del otro. Los grupos metilo de la molécula aparecen en el espectro, uno, el del metoxilo, en forma de un singlete a  $\tau = 5,95$  ppm y el otro en forma de un duplete centrado a  $\tau = 8,10$  ppm. En el espectro IR (fig. 20) a  $3450\text{ cm}^{-1}$  aparece una absorción no muy intensa que debe atribuirse al OH alcohólico. Entre  $3100$  y  $2500\text{ cm}^{-1}$  también puede apreciarse en el espectro la absorción de OH enólico. A  $1670\text{ cm}^{-1}$  aparece la banda de CO amídico.

Sin embargo, las cifras analíticas halladas, especialmente la de carbono, no son muy concordantes con el valor calculado para XCIX. Esto puede atribuirse a que la muestra analítica no era excesivamente pura, pero también pudiese ocurrir que el compuesto posea una estructura más complicada. Así, por ejemplo, la fórmula  $\text{C}_{28}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_7$ , correspondiente a dos moléculas de aducto, más una de agua y pérdida de dos átomos de hidrógeno es más coincidente con el análisis. Realmente no se dispone de suficientes datos (espectro de masas, p.e) para poder asignar una estructura segura al compuesto impuro aislado en la reacción.

## 2. 1,4-Ftalacindiona

Los ensayos realizados con 1,4-fralacindiona y anetol, en condiciones paralelas a las empleadas en la reacción anterior, tanto con tetraacetato de plomo como oxidante como con HTB conducen a resultados análogos a los obtenidos con 3,6-piridacindiona, si bien la velocidad de reacción observada en este caso es mayor.

Usando HTB como oxidante se pudieron hacer ciertas observaciones de interés acerca del curso de la reacción. Cuando la solución verde esmeralda de diazaquinona se puso en contacto con el dieno, inmediatamente se formó una coloración intermedia; de tonalidad morada-marrón muy intensa que evoluciona posteriormente decolorándose a un amarillo claro.

Esta coloración ya mencionada y observada cuando se usó HTB en reacciones en las que únicamente se aislaron aductos de cicloadición 1,4 no se observó en las reacciones en las que se utilizó estireno, y en donde, de acuerdo con los resultados ya discutidos, parece que predominan reacciones de cicloadición 1,2. Esta observación nos permite hacer la supu-

sición, al menos en primera aproximación de que es muy probable que en la reacción de la 1,4-ftalazindiona con anetol predominen reacciones de cicloadición 1,4.

También el aislamiento de los productos de reacción en este caso fue algo más fácil, si bien no ocurre así con la purificación de los mismos. Resulta evidente que en la reacción se forma un compuesto de tipo polímero de p.f. 215-220° que no ha sido identificado, conjuntamente con un abundante sólido blanco de p.f. 96-102°, imposible de purificar sin experimentar transformación. El único disolvente en que ha podido recrystalizarse ha sido el etanol, pero simultáneamente a la recrystalización experimenta una serie de transformaciones que impidieron llegar a un compuesto puro de p.f. constante. En cada recrystalización sucesiva el punto de fusión se eleva paulatinamente hasta llegar a valores de 280-290°. Se pudo llegar así a una muestra de p.f. 292-296° que fue analizada y estudiada, encontrándose que no correspondía a un compuesto puro.

En el espectro IR aparece a  $3450\text{ cm}^{-1}$  indicios de absorción de OH asociado, además de las bandas a  $1660\text{ cm}^{-1}$ , atribuible a CO amídico y las comprendidas entre  $1500$  y  $1600\text{ cm}^{-1}$  de núcleo aromático, hay una absorción clara a  $1610$  que podría atribuirse a un doble enlace conjugado con un núcleo aromático.

En el espectro RMN, como señales más claras, aparecen a valores de  $\tau = 6,34$  y  $6,40$  ppm dos singletes de áreas relativas de 2:1 aproximadamente, que deben atribuirse a grupos metoxilos. Puede pensarse de este dato que en la muestra existen dos metoxilos no equivalentes pertenecientes a dos compuestos distintos que se encuentran mezclados en la proporción aproximada de 2:1, o bien, que se trata de un producto único que posee tres metoxilos, dos equivalente y uno un poco distinto. Análogamente, ocurre con la señal que aparece en el espectro a  $\tau = 8,25$  ppm. Se trata de un multiplete que parece un triplete superpuesto con un duplete (también de áreas relativas aproximadamente 2:1) y que pudiera corresponder a metilos de compuestos distintos o a tres metilos de un compuesto de peso molecular alto. Además de estas señales, a valores de  $\tau$  comprendidos entre 1,5 y 3,5, aparece un multiplete difuso, que en relación con las áreas relativas de las señales anteriores, podría atribuirse a unos 8 ó 9 protones aromáticos y etilénicos (o unos veinticinco en el segundo supuesto). Finalmente a  $3,9$  ppm hay una señal ancha que

puede corresponder a dos protones, si el producto no es una mezcla.

De los datos anteriores podría deducirse que el producto está formado por una mezcla de aducto 1:1 y aducto 1:1 con una molécula de agua adicionada. Sin embargo, las cifras analíticas encontradas no confirman plenamente esta suposición, pues si bien el tanto por ciento de carbono encontrado es intermedio para los teóricos de ambos compuestos, los de hidrógeno y nitrógeno no lo son.

Otra suposición más probable acerca de la estructura del componente principal de la muestra es que se trate de un trímero o polímero del aducto que debe formarse en primer lugar. Por ejemplo, las cifras analíticas podrían corresponder con un producto formado por la unión de cuatro unidades de diazaquinona y tres de anetol. Esta sustancia compleja, de peso molecular superior a 1000, podría explicar los picos del espectro RMN (tres metoxilos, tres metilos, etc).

El espectro de masas (fig. 62) tampoco ha aportado una solución concluyente al conocimiento de la naturaleza del producto en estudio. En efecto, la zona de relación  $m/e$  estudiada ha sido la comprendida entre 60 y 500, por lo que no se ha podido confirmar un peso molecular superior a 500. No obstante, no cabe duda que el peso molecular no es 308 (aducto 1:1) ni 326 (aducto 1:1 + agua), puesto que a este último valor no se encuentra ninguna señal y el pico base (309) es superior al primero. También parece evidente que el peso molecular debe ser superior a 500, puesto que en el espectro aparecen débiles señales a valores  $m/e = 491, 471, 455, 428$  que deben proceder de fragmentaciones de una molécula de peso molecular superior.

No inclinamos pues, por el supuesto de que el producto principal aislado en la reacción entre 1,4-ftalacindiona y anetol debe ser un producto de peso molecular elevado, cuya estructura estamos muy lejos de poder establecer con los datos disponibles.

Parace ser que este compuesto (o mezcla de compuestos análogos) es forma a partir de producto aislado directamente de la reacción (p.f. 96-102°) por calentamiento durante las sucesivas recrystalizaciones en etanol. Con el ánimo de evitar esta polimerización y pensando que el producto inicial pudiera ser el aducto 1:1, se procedió a la hidrogenación de una muestra de 5 gr del mismo, aislada en la reacción en que se usó tetraacetato de plomo como oxidante, con el fin de llegar a un compues-

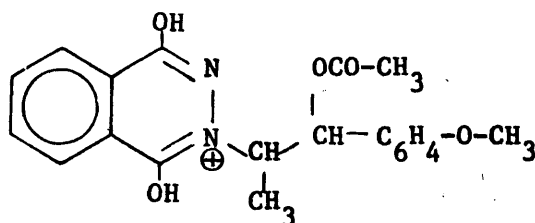


to menos polimerizable. En la hidrogenación se adsorbió muy poco hidrógeno y se llegó también a una mezcla compleja de la que por cromatografía sólo pudo aislarse un producto puro que resultó ser también una sustancia de estructura complicada que no se formó en la hidrogenación sino que debía encontrarse ya en la muestra de partida.

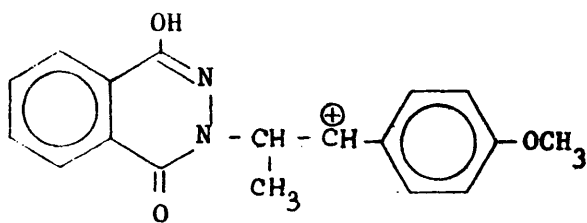
Esta sustancia con un p.f. de 207-209°, posee un espectro RMN sumamente complicado. En el mismo aparecen las señales correspondientes a cinco grupos metilo, dos en forma de duplete centrados a  $\tau = 8,40$  y  $\tau = 8,75$  y tres en forma de singlete, uno a  $\tau = 7,85$  ppm, que debe estar contiguo a un grupo CO, y dos de grupo metoxilo a  $\tau = 6,23$  y  $6,40$  ppm. En la zona comprendida entre 1,60 y 4,40 ppm aparecen una serie de multipletes y señales de estructura complicada que deben atribuirse a unos 20 protones aromáticos, olefínicos y metínicos.

En el espectro IR además de las bandas habituales en estos compuestos como las debidas a CO amídico ( $1645\text{ cm}^{-1}$ ) y a tensión C=C ( $1610$ ,  $1590$  y  $1515\text{ cm}^{-1}$ ), aparece una banda clara de grupo acetato a  $1720\text{ cm}^{-1}$  y otra a  $3360\text{ cm}^{-1}$  de NH. Parece claro pues que el compuesto se ha formado a partir de dos moléculas de anetol, una de ácido acético (procedente del oxidante) y alguna de 1,4-ftalacindiona. El análisis elemental se muestra bastante coincidente, efectivamente con el calculado para la fórmula  $\text{C}_{38}\text{H}_{36}\text{N}_4\text{O}_8$ , lo que quiere decir que se ha originado a partir de dos moléculas de aducto 1:1 y una molécula de ácido acético.

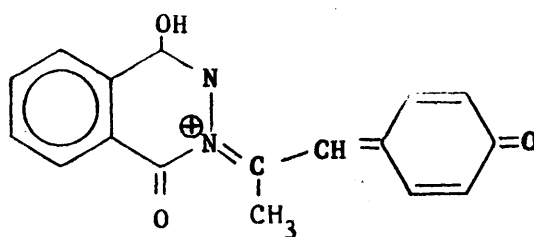
La asignación de una estructura a un compuesto tan complejo, resulta evidentemente difícil. Los datos que se disponen del espectro de masas tampoco ayudan demasiado a la identificación puesto que sólo se ha registrado la zona m/e comprendida entre 40 y 370. No se ha podido, por tanto, confirmar el peso molecular de 654. El pico de relación m/e elevada registrado es 369 (1) y puede asignarse a un fragmento tal como:



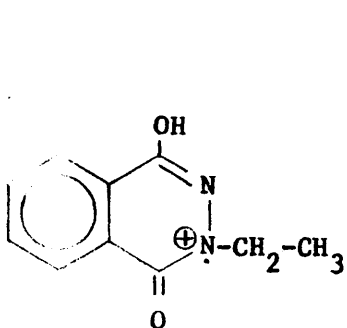
es decir, con una unidad de ftalacindiona, otra de anetol y una tercera de ácido acético más un protón que debe suministrar el otro fragmento en que se rompe la molécula del compuesto. Otros picos importantes son los que al menos teóricamente pueden formarse por pérdida de una molécula de ácido acético en el anterior (C), el de la teórica desmetanación de este (CI) y el pico base (CII). También es muy abundante el que posee una unidad de anetol y otra de ácido acético (CIII) y las de su posible evolución (CIV y CV).



309(22)

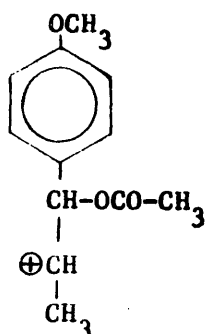


293(23)



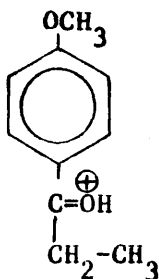
190(100)

CII



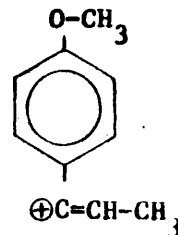
207(14)

CIII



165(34)

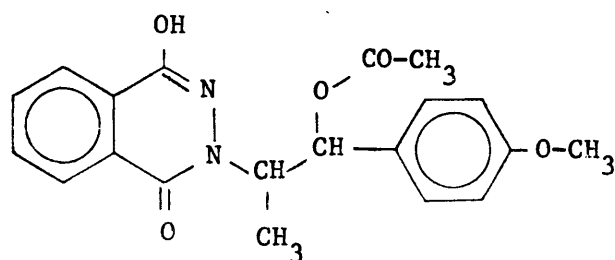
CIV



147(71)

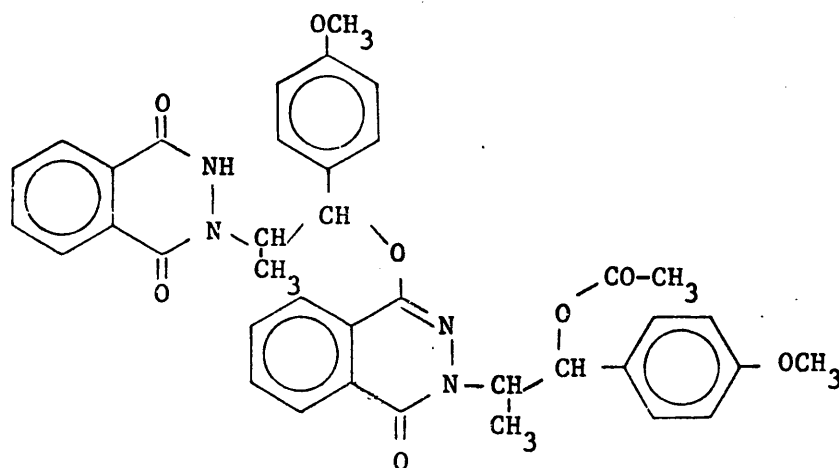
CV

el resto de los fragmentos pueden verse en el diagrama de la fig. 63. Aunque las estructuras formuladas para los fragmentos importantes pueden ser dudosas puesto que naturalmente no se ha estudiado su comprobación, parece bastante evidente que una parte de la molécula debe poseer la estructura CVI, análoga a las formuladas para otros aductos que han adicionado un compuesto con hidrógenos activos (agua, terc-butanol, etc):



CVI

que debe estar unida de alguna forma a otra molécula de aducto 1:1. Una fórmula posible podría ser CVII:



CVII

No obstante, se pueden poner ciertos reparos a la misma, como son que el agrupamiento CO-NH no exista en forma enólica (en el espectro IR no aparece absorción de OH enólico) y que las diferencias entre los desplazamientos químicos de los dos metilos y los dos metoxilos en el espectro RMN son mayores de lo que debería esperar de la observación de CVII.

#### C. REACCIONES CON ISOSAFROL

El isosafrol se ha ensayado solamente frente a 1,4-ftalacindiona empleando HTB como oxidante. En los dos ensayos realizados, ambos prácti-

camente en las mismas condiciones, se ha podido comprobar que el isosafrol es también muy reactivo frente a las diazaquinonas y, como en los casos ya descritos con otros dienos, la dificultad de la reacción se encuentra en la separación y purificación de los productos resultantes.

Así, cuando una solución en acetona de la 1,4-ftalacindiona a  $-70^{\circ}$  se trata con solución también en acetona fría de isosafrol, la reacción se inicia rápidamente observándose una intensificación y cambio de color a violeta oscuro, casi negro, color que se mantiene hasta la desaparición total de la diazaquinona, momento en el que el color se aclara llegándose a una solución amarilla. En esta solución deben encontrarse los posibles aductos de cicloadición 1,2 y 1,4, pero de la misma resulta imposible aislarlos sin que experimenten transformaciones. No obstante, la inestabilidad del aducto o de los aductos que se forman ha permitido el aislamiento de una serie de productos que constituyen una prueba de como reacciona el isosafrol con las diazaquinonas.

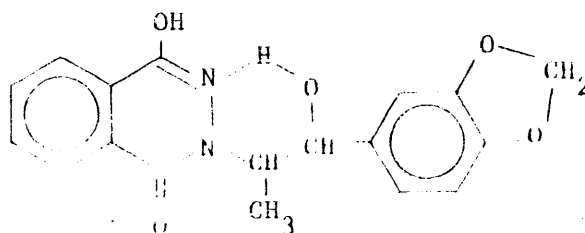
Así, en el primero de los ensayos realizados directamente de la mezcla de reacción a  $-80^{\circ}$  se aísla un sólido amarillo que al alcanzar la temperatura ambiente, funde en forma de aceite. Tanto de este aceite como del filtrado de la reacción, transcurridas 24 horas precipita un sólido blanco que se aisló con un rendimiento aproximado del 25% y que fue recrystalizado de etanol-agua, obteniéndose un PF de  $246-250^{\circ}$ .

Sin embargo, de un segundo ensayo cuidadosamente controlado, de la solución acetónica resultante a temperatura ambiente, se aislaron por precipitación cristales grandes amarillos de PF  $228-230^{\circ}$ , que presenta el mismo tipo de solubilidad que el primer sólido descrito y que al tratar de recrystalizar de metanol se transforma.

La identificación de estos dos sólidos no resulta fácil. Se supone que la estructura de ambos compuestos es muy similar si no idéntica.

A pesar de que el carbono es algo bajo en el compuesto de PF  $228-230^{\circ}$  las cifras analíticas de ambos compuestos son coincidentes con las correspondientes al aducto 1:1 más una molécula de agua.

También sus espectros de RMN se pueden interpretar suponiendo para los mismos una estructura tal como la CVIII.

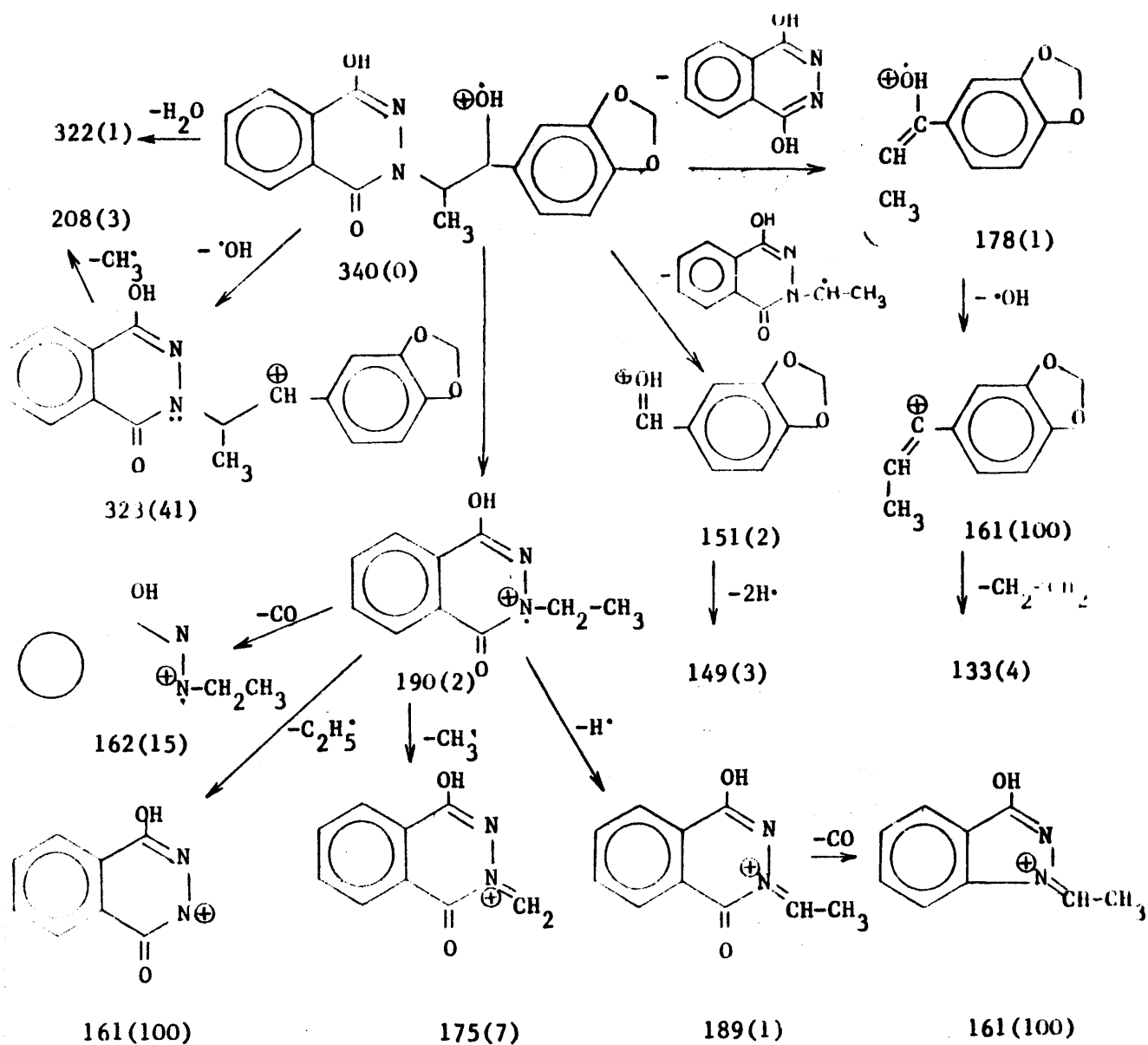


CVIII

En efecto, en el espectro RMN del sólido de PF 246-250° realizado en deuteriocloroformo (fig. 52), aparece en primer lugar a  $\tau = 1,39$  ppm un duplete complejo que puede atribuirse al hidrógeno aromático en orto respecto al grupo CO, muy desapantallado por éste y a  $\tau = 2,14$  un múltiple te asignable a los otros tres protones aromáticos del mismo núcleo. Los tres protones aromáticos del núcleo procedente del isosafrol dan una señal a  $\tau = 3,0$  y los dos hidrógenos del grupo metilendioxi aparecen como un singlete a  $\tau = 3,92$  ppm. También el agrupamiento  $\text{CH}_3\text{-CH-CH-}$  aparece claramente en el espectro. El metilo en un duplete a  $\tau = 8,15$  ppm, el CH contiguo en un múltiple a  $\tau = 5,15$  ppm y el último en un duplete a  $\tau = 4,38$  ppm. En cuanto al espectro del compuesto de PF 228-30°; realizado en ácido trifluoracético (fig. 53), como cabía esperar, los cuatro hidrógenos aromáticos del núcleo bencénico procedente de la ftalacindiona aparecen juntos en un múltiple ancho (1,0-1,6 ppm). Las otras señales aparecen también ligeramente desplazadas, siendo de destacar que uno de los dos picos del duplete del protón del grupo CH contiguo al átomo de oxígeno, queda incluido en el singlete del grupo metilendioxi.

A pesar de esta clara interpretación de los espectros RMN, a la vis-ta del espectro IR de ambos productos (figs 25 y 24 respectivamente), la estructura CVIII no parece tan evidente para el primer sólido aislado, con °F 246-50°, ya que la absorción de tensión de OH a  $3400\text{ cm}^{-1}$  es muy poco intensa y sobre todo no se ve claramente la absorción correspondiente a CO amídico. También el espectro de masas, aunque se puede interpretar en sus principales picos con la fórmula CVIII, tal como se

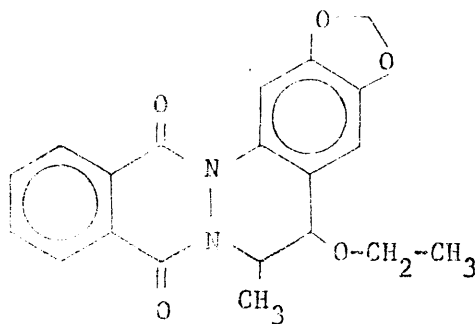
muestra en el esquema siguiente, presenta la incertidumbre de la no aparición en el mismo del pico molecular:



Pensamos, pues, que la estructura más probable para los productos de p.f. 246-250° y 228-230° debe ser la misma CVIII, aunque con ciertas reservas.

Del filtrado del producto anterior se pudo llegar por evaporación del disolvente y tratamiento con etanol a un residuo que sometido a una purificación cromatográfica permitió el aislamiento de tres nuevos productos sólidos, uno de p.f. 183-4° (de cloroformo) que resultó una sustancia relativamente pura y otros dos de p.f. 296-305° y 117-124°, de pureza muy discutible.

El estudio de los espectros IR y RMN del primer producto, del que sólo se aislaron 0,3 gr ha permitido fijar una fórmula para el mismo. En efecto, las cifras analíticas, aunque no del todo correctas, se aproximan a los valores calculados para el aducto 1:1 con una molécula de alcohol etílico menos dos átomos de hidrógeno. Esto se muestra de acuerdo con el espectro RMN (fig. 54) que se puede interpretar tomando como base la fórmula CIX:



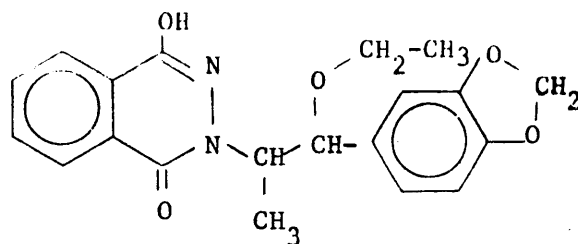
CIX

A valores de  $\tau = 1,54$  ppm existe un multiplete atribuible a los dos protones aromáticos en orto respecto a los grupos CO y centrado a  $\tau = 2,1$ , otro multiplete debido a los protones en meta. Dentro de la región ocupada por este multiplete se aprecia claramente un singlete que debe corresponder al protón aromático del otro núcleo aromático, precisamente el que se encuentra en orto respecto al átomo de nitrógeno. El otro protón de este anillo se sitúa en otro singlete a  $\tau = 3,17$  ppm. A  $\tau = 3,9$  ppm aparece un tercer singlete, correspondiente a dos protones, que hay

que asignar sin ninguna duda al metileno del grupo metilendioxi. Avanzando hacia valores crecientes de  $\tau$ , a 4,35 ppm aparece un cuartete desdoblado que hay que atribuir al protón del grupo CH contiguo al metilo. El valor tan bajo a que aparece este protón puede explicarse si se acepta que debe ocupar en el ciclo de que forma parte una posición ecuatorial y debe estar, por tanto, bastante desapantallado por el grupo CO del anillo contiguo. El otro protón del grupo CH contiguo, aparece, como cabe esperar, en forma de duplete a  $\tau = 5,72$  ppm, acoplado al cuartete desdoblado anterior ( $J = 4$  cps). El  $\text{CH}_2$  del grupo etilo aparece a continuación en forma de cuadruplete centrado a  $\tau = 6,48$  ppm. Finalmente los dos grupos metilo aparecen como un triplete cuya forma sugiere inmediatamente que es consecuencia de la superposición de un duplete (del metilo unido al ciclo) centrado a  $\tau = 8,87$  ppm y un triplete (metilo del grupo etilo) centrado a  $\tau = 8,93$  ppm. El espectro IR (fig. 26) presenta las bandas habituales en este tipo de compuestos y no se opone a la fórmula propuesta.

Del producto de p.f.  $296-305^\circ$  no se dispone de datos suficientes para su identificación. No se pudo recrystalizar y en la combustión realizada para hallar sus cifras analíticas, quedó un residuo sin quemar, por lo que éstas no son aceptables. Dada su insolubilidad, el espectro RMN se registró en piridina, por lo que no se dispone tampoco del espectro completo. No obstante, el punto de fusión alto y este último espectro sugieren que debe tratarse de un producto complejo de peso molecular elevado (del tipo de los obtenidos con anetol).

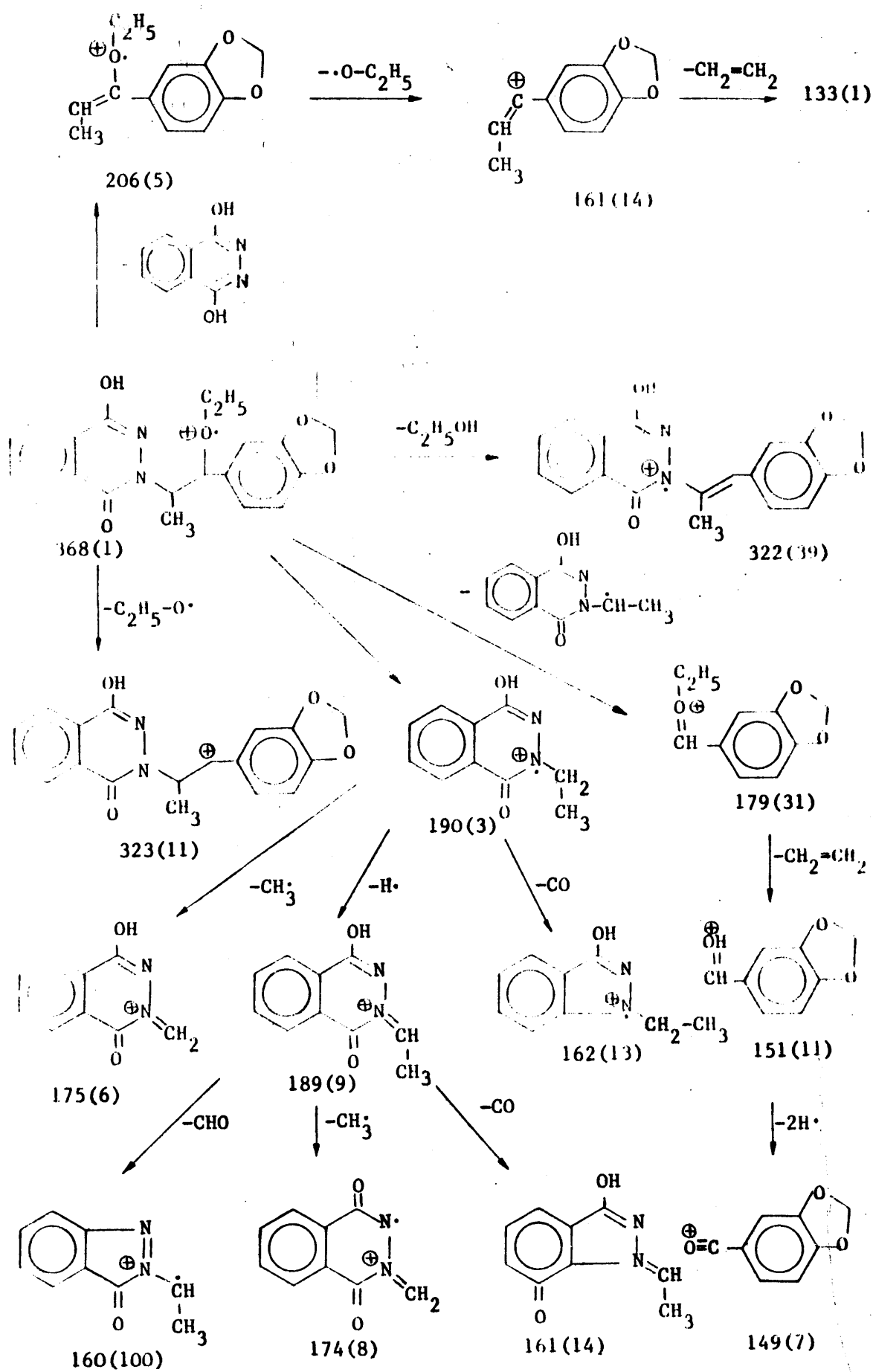




CX

En efecto, el espectro IR presenta absorción de OH enólico entre 3300 y  $2800\text{ cm}^{-1}$ , así como las bandas de CO y de dobles enlaces aromáticos en sus respectivas regiones (fig. 27). El espectro RMN realizado en deuterocloroformo (fig. 55), presenta los hidrógenos aromáticos en tres multipletes, uno centrado a  $\tau = 1,6$  (dos protones orto respecto a grupos CO), otro a  $\tau = 2,1$  (dos protones meta respecto a grupos CO) y otro con apariencia de dos singletes a 3,0 y 3,15 ppm (de áreas relativas 1:2) que hay que atribuir a los tres protones del otro núcleo aromático. El singlete del grupo  $\text{O-CH}_2\text{-O}$  aparece a 4,0 ppm y los dos protones de los dos grupos CH a  $\tau = 4,6$  (multiplete) y  $\tau = 5,3$  (duplete) ppm. El cuadruplete del metileno del grupo etilo se sitúa a  $\tau = 6,55$  ppm y los dos grupos metilo, superpuestos en un multiplete situado entre 8,4 y 9,1 ppm.

El espectro de masas (véase fig. 65) también apoya la estructura que se propone. El ión molecular corresponde a la relación  $m/e = 368$  y los principales picos de relación  $m/e$  elevada pueden interpretarse según el siguiente esquema:



Ante las dificultades encontradas para el aislamiento de productos puros, directamente de la reacción, se repitió el ensayo de condensación tratando, por una parte, de no añadir exceso de isosafrol, difícil de eliminar después, y por otra, de conseguir de alguna forma la no polimerización o transformación de los productos directamente resultantes de la reacción. Realizada ésta y, después de la precipitación y separación de CVIII de la solución, se eliminó el disolvente cuidadosamente a vacío y el residuo se disolvió en dioxano con el ánimo de someterlo a una hidrogenación catalítica. Pero ésta no dio el resultado deseado, puesto que la absorción de hidrógeno fue muy escasa. Sometida la mezcla de la reacción resultante a una separación cromatográfica, pudieron aislarse algunas muestras sólidas, pero de ninguna pudo llegarse a algún nuevo producto puro. (Véase parte experimental).

Para terminar interesa indicar que con las experiencias realizadas en este trabajo se ha iniciado el estudio de la reaccionabilidad de las diazaquinonas con dienos etilenaromáticos. Como conclusión más importante de este estudio, se puede indicar que ambos tipos de compuestos reaccionan muy fácilmente pero los productos resultantes son tan inestables y reactivos que no han podido ser aislados. No obstante, parece ser que los productos primarios formados en todos los casos son los correspondientes aductos de cicloadición 1,2 y 1,4, los cuales experimentan la adición de terceras sustancias o la polimerización al intentar aislarlos.

La experiencia lograda en estos primeros ensayos, parece aconsejar que las futuras investigaciones en este campo deben enfocarse, como ya se ha iniciado aquí en algún caso, en el sentido de estabilizar, de forma ordenada y rápidamente los productos primarios de reacción. Si se consigue esto, será posible por este camino la síntesis de productos de interés con buen rendimiento.

### 3. PARTE EXPERIMENTAL

Los puntos de fusión no se han corregido. De los espectros infrarrojos cuya interpretación se discute en la parte de resultados, se indican las bandas más importantes y características. De los espectros U.V. se mencionan todos los máximos y su correspondiente coeficiente de extinción molar y de los de RMN se indican todos los desplazamientos químicos y la asignación correspondiente. Respecto a los espectros de masas se indica el ión molecular y los fragmentos más abundantes.

#### A. SINTESIS DE OXIDANTES HIDRAZIDAS Y DIENOS

##### a) Tetraacetato de plomo (60)

En un matraz de tres bocas sumergido en baño de agua, provisto de agitador mecánico y termómetro, se echa una mezcla de 100 cc de ácido acético glacial (rigurosamente anhidro) y 320 ml de anhídrido acético. Agitando se añaden gradualmente 350 gr de minio (seco en estufa a 150° durante dos horas) cuidando que la temperatura de la solución se mantenga entre 70-80°. Para hacer una nueva adición de minio hay que esperar que termine de reaccionar la porción anterior (decoloración de la solución).

Terminada la adición, se elimina el minio en exceso del fondo del matraz decantando la solución en caliente, que se abandona para que cristalice el tetraacetato de plomo. Si la solución está demasiado concentrada, precipita antes de enfriar. Se obtiene un sólido blanco cristalizado en agujas que se filtra rápidamente en un buchner lavando con un poco de ácido acético glacial y se deja en un desecador a vacío sobre pentóxido de fósforo. Rendimiento: 80%.

b) Hipoclorito de tercbutilo (61)

(Esta reacción se lleva a cabo en vitrina, en ausencia de luz, utilizando todos los empalmes y gomas de material plástico con el fin de evitar la descomposición violenta del hipoclorito de tercbutilo).

En un matraz de fondo redondo y tres bocas equipado con agitador mecánico, tuvo de entrada de gas (que penetre casi hasta el fondo del matraz), y tubo de salida, se prepara una solución de 80 gr (2 mol) de NaOH en 500 ml de agua destilada. Se enfría externamente con baño de hielo-agua y agitando se añade otra de 74 gr (1 mol) de alcohol tercbutílico en 500 ml de agua destilada, hasta que se forma una disolución homogénea.

A continuación, siempre agitando y resgulando cuidadosamente la temperatura de forma que en el interior del matraz el líquido se mantenga entre 10 y 15°, se pasa una corriente viva de cloro por espacio de 5 horas. La capa de aceite amarillo verdosa de fuerte olor picante formada al cabo de este tiempo, se separa por decantación, lavándola a continuación sucesivamente con 25 ml de solución de  $\text{CO}_3\text{Na}_2$  al 10% y 25 ml de agua destilada en dos porciones. Se seca con cloruro cálcico y se almacena en nevera en un frasco topacio. P = 105 gr. Rendimiento: 97%.

*Hidracida ftálica*

a) A partir de ftalato de dietilo e hidrato de hidracina (62)

Una solución alcohólica de 3,5 gr de ftalato de dietilo y 1,1 gr de hidrato de hidracina (en solución acuosa al 80%), se refluje por espacio de dos horas. Al enfriar precipita un sólido blanco muy voluminoso. Se filtra, se lava con acetona y se seca. Funde por encima de 325°C. P = 3 gr. Rendimiento: 97%.

b) A partir de anhídrido ftálico y sulfato de hidracina (63 y 64)

En un matraz de 3 litros provisto de agitador mecánico, se echan sobre 300 ml de agua destilada 195 gr de sulfato de hidracina, y sobre esta mezcla una solución de 80 gr de hidróxido sódico en 170 ml de agua destilada. Agitando continuamente se calienta externamente el matraz con baño de agua para que la temperatura interna en el líquido se mantenga entre los 70-80°C. El sulfato de hidracina se disuelve y a la solución homogénea se añaden 145 gr de anhídrido ftálico (PF 130-131°, previamen

te purificado por extracción en  $\text{HCCl}_3$  y posterior evaporación del disolvente) y 350 ml más de agua. Se continúa la agitación por espacio de dos horas a temperatura de ebullición. Durante este tiempo aparece un precipitado blanco muy voluminoso que se filtra con dificultad y se seca. El sólido se refluje en dietilén glicol y se filtra en caliente. Precipita enseguida la hidracida ftálica muy pura con un PF 347-348°. Peso = 150 gr. Rendimiento: 92%.

#### *1-Vinil-ciclohexeno (54)*

A 72 gr (0,58 mol) de etinil ciclohexanol disuelto en 376 ml de acetato de etilo anhidro, se añaden 1,5 gr de paladio sobre carbón al 5% y 3,6 gr de quinoleina (para lograr un parcial envenenamiento del catalizador). Agitando enérgicamente esta solución en un hidrogenador, se absorben 14,7 litros de hidrógeno. De la solución amarilla resultante se elimina el disolvente en un evaporador a presión reducida y a temperatura menor de 40°. El residuo es un aceite amarillo que se destila sobre lana de vidrio e hidroquinona a presión reducida (10-15 mm Hg), PE 67-70°. Es un líquido blanco transparente. Peso = 73,7 gr. Rendimiento: 100%.

Los 73 gr de vinil-ciclohexanol obtenidos en el paso anterior, se destilan a presión ordinaria bajo atmósfera de nitrógeno y en presencia de hidroquinona sobre 6,7 gr de bisulfato potásico anhidro. Entre 78-143° codestilan vinil-ciclohexeno y agua. Se decanta el agua, se extrae con éter y se seca con sulfato sódico. Eliminado el éter por destilación a vacío se procede a una segunda deshidratación en idénticas condiciones sobre 1,32 gr de bisulfato potásico. Por último, se destila a presión reducida sobre lana de vidrio bajo atmósfera de nitrógeno intercalando un colector sumergido en aire líquido. El 1-vinil-ciclohexeno es un líquido incoloro y transparente de PE 32°/11,6 mm Hg. Peso = 47,5 gr. Rendimiento: 75%.

#### *1-Vinilciclopenteno*

Intercalando una válvula de mercurio para regular la salida de gas, se conecta una bala de cloruro de vinilo a un refrigerante provisto de camisa de refrigeración llena de nieve carbónica pulverizada. El cloruro de vinilo condensado se recoge sobre un frasco (previamente tarado con 200 ml de tratrahidrofurano) con salida de gas y a temperatura am-

biente. Todas las uniones deben estar perfectamente engrasadas para evitar que entre humedad en el recinto de condensación. Terminada la operación (unos 100 ml de condensado equivalen aproximadamente a 1 mol de cloruro de vinilo) se tapa y pesa el frasco sumergiéndolo en un baño de nieve carbónica-acetona.

En un matraz de tres bocas provisto de agitador mecánico, embudo de llave y refrigerante de reflujo, ambos refrigerados con camisas de nieve carbónica y cerrados con tubos de cloruro cálcico, se echan 18,2 gr (0,75 moles) de limaduras de magnesio cubriéndolas a continuación con 60-70 ml de tetrahidrofurano anhidro, 2 ó 3 escamitas de iodo y 3 ml de bromuro de etilo. Se inicia la reacción pasando varias veces la llama del mechero por el fondo del matraz hasta que la superficie del magnesio empieza a cubrirse de burbujas, al mismo tiempo que se produce la decoloración de la solución, inicialmente amarilla por el iodo disuelto. En este instante, se empieza a adicionar gota a gota la solución de cloruro de vinilo previamente condensado, sumergiendo simultáneamente el matraz en un baño de agua regulado entre 40-50°.

A medida que el magnesio reacciona con el cloruro de vinilo, pierde su brillo y la solución se torna parda y oscura, enturbiándose.

La adición duró aproximadamente tres horas y media. A continuación se estabiliza el baño a 50° y se mantiene el reflujo una hora más. En la solución marrón oscuro apenas quedan limaduras de magnesio sin disolver. Se sustituye el refrigerante de nieve carbónica por uno de agua y bajo vitrina, se continúa agitando la solución a temperatura ambiente hasta eliminar por completo el exceso de cloruro de vinilo.

(En este paso y no en los anteriores puede interrumpirse la reacción si fuese necesario siempre que se aisle perfectamente del exterior).

El matraz conteniendo la solución parda obtenida en el paso anterior se sumerge en un baño de hielo y sal, y se adiciona al mismo, gota a gota de forma que se mantenga un reflujo muy suave, una solución de 58,8 gr (0,7 mol) de ciclopentanona recientemente destilada, disuelta en 120 ml de tetrahidrofurano anhidro. La solución adquiere coloración verde sucio. Terminada la adición se sustituye el baño de hielo y agua por uno de agua a temperatura de ebullición (vitrina) y se mantiene el reflujo una hora más. La solución se torna primero parda y luego amarillenta. Se sumerge el matraz en un baño de hielo y sal y cuando la solución es-

ta suficientemente fría se añaden, agitando, pequeños trozos de hielo. La solución se pone primero completamente amarilla y a continuación aparece un precipitado del mismo color.

Al añadir una solución de 60 gr de cloruro amónico en cuatrocientos ml de agua destilada, parte de este precipitado se redisuelve, y desaparece del todo al añadir un ml de clorhídrico al 10% y otra solución de 30 gr de cloruro amónico en 200 ml de agua destilada. Terminada esta operación, el pH de la solución queda comprendido entre 7 y 8.

Se decanta la capa orgánica, se lava primero con una solución saturada de bicarbonato sódico y luego con agua secándola a continuación con sulfato sódico. Se elimina primero el tetrahidrofurano por destilación a presión normal, bajo atmósfera de nitrógeno y sobre hidroquinona y a continuación se destila el vinilciclopentanol a presión reducida, pasando a 54° (13 mm de Hg) como un líquido incoloro transparente. Se obtienen 25 gr. Rendimiento: 32%.

Los 25 gr de vinilciclopentanol obtenidos en el paso anterior, se destilan sobre 7 gr de bisulfato potásico (recientemente fundido y pulverizado), a presión normal bajo atmósfera de nitrógeno. El 1-vinilciclopenteno codestila con agua entre 95-103°. Se decanta el agua, se extrae con éter, y la solución etérea se seca con  $\text{SO}_4\text{Na}_2$ .

Eliminando el disolvente a presión normal, se procede a una segunda deshidratación sobre 2 gr de bisulfato potásico en idénticas condiciones y por último se destila el 1-vinilciclopenteno a presión reducida sobre hidroquinona y bajo atmósfera de nitrógeno intercalando un colector refrigerado con aire líquido. Se obtuvieron 19 gr de vinilciclopenteno. R = 28%. El rendimiento está calculado a partir de la ciclopentanona.

## I. REACCIONES CON 1-VINILCICLOALQUENOS

### A. ENSAYOS CON 1-VINIL-CICLOHEXENO

4a, 10a, diaza 1,4, 4a, 4b, 5, 6, 7, 8, 10, 10a, -decahidro-fenantreno-1,4-diona (LXXV)

#### a) Empleo de HTB como oxidante

A una solución templada de 29,5 gr (0,52 moles) de hidróxido potásico en 400 ml de agua, se añaden 50 gr (0,44 moles) de hidracida maleica, calentando a ebullición suave durante varios minutos hasta que se



disuelve toda la hidrazida. De la solución anaranjada resultante se elimina el disolvente a presión reducida (0,5 mm Hg) y temperatura de 50°. La sal potásica obtenida se pulveriza bien y se guarda en un desecador a vacío sobre pentóxido de fósforo 24 horas antes de usarla. Rendimiento: 100%.

En un matraz de dos bocas provisto de agitador magnético, termómetro de baja temperatura y tubo de cloruro cálcico, sumergido en un baño de nieve carbónica-acetona se echó una solución de 8 gr de HTB en 180 ml de acetona anhidra. A -77° se añadieron gradualmente 11 gr de sal potásica de la hidrazida maleica. Con las primeras adiciones la solución toma color verde manzana que se intensifica gradualmente a medida que avanza la reacción. Al cabo de dos horas se sube la temperatura a -55° y se mantiene la agitación una hora más. Al cabo de este tiempo se baja la temperatura de la solución a -80° y se procede a una filtración rápida a vacío sobre un buchner ancho previamente refrigerado con nieve carbónica, recogiendo el filtrado transparente y verde esmeralda sobre otro matraz frío sumergido previamente en una mezcla frigorífica de nieve carbónica-acetona. (Si no se refrigera el filtrado se descompone rápidamente a temperaturas cercanas a la ambiente, cambiando simultáneamente la coloración del verde al amarillo intenso). Con agitación viva y controlando la temperatura por debajo de -65° sobre la solución de diazaquinona se añadió gota a gota 1-vinil-ciclohexeno disuelto en acetona fría. Con las primeras gotas se observa en seguida un cambio brusco de coloración, del verde esmeralda al morado casi negro. Este coloración se mantiene sólo el tiempo que dura la reacción (de media a una hora), pasando luego al amarillo claro. El cambio de coloración va acompañado de un ligero aumento de la temperatura.

La cantidad de dieno adicionada es variable dependiendo del rendimiento alcanzado en el primer proceso (oxidación). La adición se da por terminada cuando el color de la solución ha variado al amarillo y deja de observarse la formación de coloración morada oscura, pero se continuó agitando durante una hora más entre -60 y -70°. Terminada la reacción se abandona el matraz a la temperatura ambiente, se filtra y se elimina el disolvente en un evaporador a vacío. El residuo disuelto en unos ml de benceno se cromatografió sobre alúmina neutra Wöelm desactivada con un 4% de agua. Como eluyente se utilizaron mezclas de benceno-acetato

de etilo (9:1). Analizando las distintas fracciones por cromatografía en capa fina, se seleccionaron las fracciones centrales, de las que eliminando el disolvente a vacío, se aislaron 3,5 gr de un sólido amarillo claro que se purificó por recristalización en acetato de etilo-éter de petróleo. P.F. 118,5-119°. Rendimiento: 25%.

Análisis. - Calculado para  $C_{12}H_{14}N_2O_2$  (218,3):

C - 66,03      H - 6,46      N - 12,83

Encontrado:

C - 65,93      H - 6,51      N - 12,59

Espectro IR (Fig. 1). - En nujol; Bandas principales:  $\nu = 1645$  ( $c = 0$ );  $1600$  ( $c = 0$ );  $1420$ ;  $1342$ ;  $1235$ ;  $1140$ ;  $856 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro UV - En etanol;  $\lambda_{\text{máx}} = 214 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,49$ );  $337 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,46$ ).

Espectro de RMN (Fig. 28). - En tetracloruro de carbono:  $\tau = 3,21$  (s, 2H, protones etilénicos);  $4,45$  (m, 1H, protón etilénico);  $5,30$  (m, 2H, protones alílicos ecuatoriales);  $6,07$  (m, 1H, protón alílico axial);  $7,4-9,1$  (multiplete ancho, 8H, protones de los 4 grupos  $\text{CH}_2$ ) ppm.

#### b) Empleo de tetraacetato de plomo como oxidante

En un matraz provisto de un agitador magnético se ponen 500 ml de cloruro de metileno anhidro, 0,1 mol de hidrazida maleica seca y finamente pulverizada, 0,1 mol de vinil-ciclohexeno, recientemente destilado a presión reducida, y 10 ml de acético glacial. A continuación, a temperatura ambiente y manteniendo una agitación viva se añaden poco a poco a medida que se consumen pequeñas porciones de tetraacetato de plomo (el consumo del oxidante se ensaya llevando una gota de solución reaccionante sobre un papel de filtro humedecido que se coloreará de pardo oscuro si existe en la solución tetraacetato de plomo). La adición del oxidante se da por concluida cuando la última porción de tetraacetato de plomo no se consume. Se utilizó prácticamente casi todo el oxidante preparado (0,1 mol). Durante la adición del oxidante se observó a veces la formación fugaz del color verde típico de las diazaquinonas que pasa inmediatamente a un amarillo más o menos intenso. La adición duró

aproximadamente tres horas y una vez terminada se filtró el sólido formado (acetato de plomo mezclado con producto de descomposición de la diazaquinona) y el filtrado se lavó con agua y se dejó secar sobre cloruro cálcico. A continuación, eliminado el disolvente a vacío el residuo disuelto en unos ml de tetracloruro de carbono se cromatografió sobre alúmina neutra desactivada con un 5% de agua y utilizando cloruro de metileno como eluyente. De las fracciones seleccionadas por cromatografía en capa fina, se aisló el aducto que se recrystalizó de idéntica forma al empleado en el método a). El rendimiento es ligeramente superior al anterior: 27%.

*6a, 12a-Díaza-1,2,3,4,6,6a,7,12,12a,12b-decahidrobenzo [a] antraceno-7,12,-diona (LXXVI)*

Siguiendo el procedimiento descrito para LXXV, mediante el empleo de una solución de 20 gr (0,184 mol) de HTB, en 150 ml de acetona anhidra a  $-65^{\circ}$  se oxidaron 0,184 moles de la sal potásica de hidrazida ftálica manteniendo la reacción entre  $-60$  y  $-70^{\circ}$  durante 4 horas.

A la solución de 1,4-ftalacindiona resultante, se adicionó el dieno operando como en el caso anterior. Las primeras gotas provocan también la inmediata coloración morado casi negro, ya citada, que se mantuvo un cuarto de hora. Al cabo de este tiempo la solución empezó a decolorarse hasta un color amarillo claro. Se adicionaron unos 19 gr de vinilciclohexeno en esta reacción. El 86% del aducto obtenido se aisló por filtración directa a  $-70^{\circ}$  de la masa de reacción. El 14% restante se obtuvo cromatografiando el residuo procedente del filtrado usando cloroformo como eluyente.

El aducto es un sólido amarillo que recrystaliza indistintamente en metanol o en ciclohexano. P.F.  $138-140^{\circ}$ . Rendimiento total 25 gr (50%).

Análisis.— Calculado para  $C_{16}H_{16}N_2O_2$  (268,3)

C - 71,62      H - 6,01      N - 10,44

Encontrado:

C - 71,14      H - 6,06      N - 10,29

Espectro IR (Fig. 3).— En nujol;  $\nu_{\text{máx}} = 1640$  (c = 0); 1600 (c = d); 1400; 1350; 1252; 1164;  $710 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro UV..- En etanol:  $\lambda_{\text{máx}} = 238 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,06$ );  $305 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,69$ ).

Espectro RMN (Fig. 30).- En cloroformo deuterado:  $\tau = 1,90$  y  $2,18$  (2m, 4H, protones aromáticos orto y meta respectivamente);  $4,98$  (m, 1H, protón etilénico);  $4,92$  (m, 2 protones alílicos ecuatoriales);  $5,95$  (m, 1H, protón alílico axial);  $7,2-9,0$  (multiplete ancho, 8H, 4  $\text{CH}_2$ ) ppm.

## B: ENSAYOS CON 1-VINILCICLOPENTENO

*5a, 9a, -diza-5, 5a, 6, 9, 9a, 9b, -hexahidrociclopenta [a] naftaleno-6, 9-diona (LXXII)*

### a) Empleo de tetraacetato de plomo como oxidante

Operando como en la obtención de LXXV, en un matraz sumergido en agua y hielo se trató una mezcla de 0,037 moles de hidracida maleica y una cantidad equivalente de 1-vinilciclopenteno disueltos en 185 ml de cloruro de metileno, con la cantidad necesaria de tetraacetato de plomo humedecida con ácido acético glacial. De la solución amarilla resultante, por cromatografía en columna, se aislaron 5 gr del aducto en forma de un sólido amarillo que oscurece lentamente al aire y que al tratar de recristalizar en disolventes polares se transforma parcialmente en una masa amorfa de color oscuro. El ciclohexano es el disolvente de los ensayos más adecuado para su purificación, pero por recristalización en el mismo, no se consiguió mejorar el punto de fusión respecto al obtenido de muestras sacadas directamente de la cromatografía en columna. Rendimiento 5 gr (66%); p.f.  $102-104^\circ$ .

Análisis.- Calculado para  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$  (204,2)

C - 64,69      H - 5,92      N - 13,71

Encontrado:

C - 64,29      H - 5,88      N - 13,40

Espectro IR (Fig. 2).- En nujol:  $\nu_{\text{máx}} = 1625$  (c = O);  $1582$  (c = c);  $1415$ ;  $1340$ ;  $1232$ ;  $1145$ ;  $882 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro UV..- En etanol;  $\lambda_{\text{máx}} = 218 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,05$ );  $340 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,90$ ).

Espectro RMN (Fig. 29)..- En cloroformo deuterado:  $\tau = 3,12$  (s, 2H, CH=CH); 4,22 (m, 1H, protón etilénico); 5,02 (m, 1H, protón alílico ecuatorial); 5,40 (m, 1H, protón alílico angular); 6,04 (m, 1H, protón alílico axial); 7,05 (m, 1H, protón del grupo CH<sub>2</sub> contiguo al CH angular); 7,58 (m, 2H, protones alílicos del grupo CH<sub>2</sub> del ciclo pentagonal); 8,22 (m, 3H, resto de protones del ciclo pentagonal) ppm.

b) Empleo de hipoclorito de terc-butilo como oxidante

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en los casos anteriores, en un matraz refrigerado con mezcla de nieve carbónica y acetona se hizo reaccionar una solución de 21,6 gr (0,2 moles) de HTB, disuelto en 150 ml de acetona anhidra a  $-65^{\circ}$ , con 30 gr (0,2 moles) de sal potásica de hidracida maleica bien seca y pulverizada. La hidracida se adicionó lentamente vigilando que la temperatura se mantuviese por debajo de  $-60^{\circ}$  y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas y se filtró.

Al filtrado verde esmeralda de 3,6-piridacin-diona obtenida, se añadió el dieno gota a gota. También en este caso la reacción del dieno con la azaquinona provoca un cambio brusco de coloración, del verde esmeralda al violeta casi negro para evolucionar a continuación algo más lentamente al amarillo claro. Fueron suficientes 9 gr (0,09 mol) de 1-vinilciclopenteno para decolorar totalmente la solución. Por consiguiente, el rendimiento obtenido en el primer paso de oxidación y posterior filtración es sólo de un 50% aproximadamente. Terminada la adición del dieno, se continuó agitando entre  $-70^{\circ}$  y  $-65^{\circ}$  una hora más y luego se enfrió la suspensión a  $-80^{\circ}$ . A esta temperatura precipitan 7 gr de un sólido que se separa por filtración en frío, ya que a temperatura ambiente se redisuelve en el medio de reacción. Este compuesto fue identificado como el aducto LXXVII.

Del filtrado, por cromatografía en columna sobre alúmina neutra desactivada con un 6% de agua y eluyendo con mezclas de tetracloruro de carbono-cloruro de metileno, se aisló 1 gr del aducto muy puro. PF =  $101 - 102^{\circ}$ .

Numerosas experiencias llevadas a cabo con este aducto confirman su fácil transformación en un sólido marrón oscuro de aspecto de polímero cuando se le somete a la acción del calor en disolventes polares. Concretamente el metanol y el acetato de etilo provocan una transformación inmediata.

Debido a esto es difícil de purificar por cristalización porque se pierde gran parte del compuesto. Rendimiento total 8 gr (44%).

### C. TRANSFORMACIONES EN LOS ADUCTOS

#### 1. Hidrogenación catalítica

##### *4a,10a,-diazaperhidrofenantreno-1,4-diona (LXXVIII)*

Se preparó una solución saturada de 5 gr del aducto (LXXV) en 100 ml de etanol absoluto. La solución de color amarillo se llevó a un aparato de hidrogenación y se añadieron aproximadamente, 2,5 gr de paladio sobre carbón al 10%.

Una vez eliminado todo el aire del recipiente y puesta atmósfera de  $H_2$  se llevó a cabo la hidrogenación a temperatura ambiente agitando energicamente. Cuando se hubo absorbido un ligero exceso de la cantidad calculada (para hidrogenar los dos dobles enlaces son necesarios  $1.030 \text{ cm}^3$  de  $H_2$  para 0,023 mol de aducto), la absorción cesó. Se separó el catalizador por filtración y el filtrado que durante la hidrogenación se decolora, se llevó a un evaporador para eliminar el disolvente a vacío. Se obtuvo así un residuo sólido blanco bastante puro, soluble en benceno, acetato de etilo, tetrahidrofurano, acetona y metanol, que recrystaliza bien en ciclohexano, en agujas blancas, Rendimiento 4,6 gr (93,5%). P.F. 135-136°.

Análisis. - Calculado para  $C_{12}H_{18}N_2O_2$  (222,3)

C - 64,83      H - 8,16      N - 12,60

Encontrado:

C - 64,71      H - 7,83      N - 13,38

Espectro IR (Fig. 4). - En nujol;  $\nu_{\text{máx}} = 1680; 1660$  (bandas de C = O); 1420; 1395; 1365; 1312; 1182  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro UV . - En etanol: a 240 m $\mu$  parece un hombro.

Espectro RMN (Fig. 31). - En deuterocloroformo:  $\tau = 5,28$  (m, 2H, protones ecuatoriales contiguos a N); 7,15 (m, 1H, protón axial contiguo a N); 7,42 (s, 4H, grupo  $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$ ); 7,7-8,8 (m, 11H, resto de protones cicloalcanicos) ppm.

6a,12a,-Díaza-1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,12,12a,12b-dodecahidro-benzo [a]  
 antraceno-7,12-diona (LXXIX)

Siguiendo el mismo procedimiento descrito en el caso anterior, se hi  
 drogenaron 5 gr (0,019 mol) del aducto (LXXVI) disueltos en 200 ml de  
 etanol absoluto sobre, aproximadamente, 2 gr de paladio sobre carbón al  
 10%. Al aceite residual que quedó al eliminar el disolvente, se añadie-  
 ron unas gotas de ciclohexano y precipitó un sólido blanco de punto de  
 fusión inicial 111-113° que recrystaliza sin dificultad en ciclohexano,  
 en forma de agujas blancas.

Después de varias recrystalizaciones, el punto de fusión se estabili-  
 zó a 118-119°. Rendimiento 4,6 gr (89,5%).

Análisis. - Calculado para  $C_{16}H_{18}N_2O_2$  (270,3).

C - 71,08      H - 6,71      N - 10,36

Encontrado:

C - 71,40      H - 7,33      N - 10,75

Espectro IR (Fig. 5). - En nujol:  $\nu_{\text{máx}} = 1655; 1633; 1600; 1355;$   
 $1312; 710; \text{cm}^{-1}$ . Ha desaparecido la banda de  $797 \text{ cm}^{-1}$ , característica  
 del doble enlace que ha sido hidrogenado.

Espectro UV. - En etanol:  $\lambda_{\text{máx}} = 238 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,77$ );  $304 \text{ m}\mu$   
 ( $\log \epsilon = 3,40$ ).

Espectro RMN (Fig. 32). - En deuterocloroformo:  $\tau = 1,75$  (m,  
 2H, aromáticos orto); 2,25 (m, 2H, aromáticos meta); 4,92 (m, 2H, proto-  
 nes ecuatoriales contiguos a N); 6,78 (m, 1H, protón axial contiguo a N)  
 7,5-8,8 (m ancho, 11H, resto de protones cicloalcánicos) ppm.

5a,9a,-Díazaperhidrociclopenta [a]-naftaleno-6,9-diona (LXXX)

Como en los casos anteriores, se hidrogenaron 6 gr (0,029 mol) del  
 aducto LXXVII de P.F. 89-97,5° disueltos en 250 ml de etanol absoluto  
 sobre 3 gr de paladio sobre carbón al 10%. También en este caso la so-  
 lución se decoloró durante la hidrogenación. Filtrado el catalizador y  
 eliminado el disolvente a vacío, quedó un aceite residual viscoso, del  
 que al añadir unas gotas de ciclohexano a temperatura ambiente, precipi-  
 taron 4,7 gr de un sólido blanco que fundió a 78°. Al recrystalizarlo

en ciclohexano el 82% del producto se disuelve perfectamente en caliente y cristaliza al enfriar en agujas muy finas de color blanco y P.F. 92-93°. Simultáneamente el 18% restante del producto inicial al llegar a temperaturas próximas a la de ebullición del disolvente se separa en forma de aceite muy denso que se redisuelve cuando se mantiene unos minutos la temperatura de ebullición del ciclohexano y precipita enseguida al enfriar como un sólido de aspecto plástico y P.F. 88,5-91° antes de que empiecen a formarse las primeras agujas del producto más puro.

Después de tres recristalizaciones consecutivas se obtuvieron 3,85 gr de producto puro con P.F. 93-94,5°. Rendimiento final 64,5%.

Análisis elemental.- Calculado para  $C_{11}H_{16}N_2O_2$  (208,3)

C - 63,43      H - 7,74      N - 13,45

Encontrado:

C - 63,69      H - 7,42      N - 13,72

Espectro IR (Fig. 6).- En nujol:  $\nu_{\text{máx}} = 1685; 1670$  (bandas de C = O); 1428; 1408; 1352; 1318; 1198  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro UV.- En etanol:  $\lambda_{\text{máx}} =$  un hombro hacia 240 m $\mu$ .

Espectro RMN (Fig. 33).- En tetracloruro de carbono:  $\tau =$   
= 5,41 (m, 2H, protones ecuatoriales contiguos a N); 7,20 (m, 1H, protón axial contiguo a N); 7,57 (s, 4H, protones del agrupamiento  $\text{CO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CO}$ ); 7,6-8,8 (m, ancho, 9H, resto de protones cicloalcanicos) ppm.

## 2. Reducción con hidruro de litio y aluminio

### *4a,10a,-Díaza perhidrofenantreno (LXXXIV)*

En un matraz provisto de agitador magnético, entrada de gases, refrigerante de reflujo y embudo de llave, con todas las entradas protegidas con tubos de cloruro cálcico, se pusieron 0,05 moles de hidruro de litio y aluminio suspendidos en 25 ml de éter rigurosamente anhidro (recientemente destilado sobre el reactivo). Bajo atmósfera de nitrógeno y con agitación vigorosa se adicionaron gota a gota una solución de 3,5 gr (0,0157 mol) del compuesto LXXVIII disuelto en 60 ml de tetrahidrofurano recientemente destilado sobre hidruro de litio y aluminio. La veloci-



dad de la adición se controla de forma que la solución etérea hierva muy suavemente (una hora aproximadamente). Terminada la adición se continuó la agitación durante unos minutos más y a continuación se procedió a la destrucción del exceso de reactivo añadiendo acetato de etilo poco a poco y refrigerando exteriormente el matraz con un baño de hielo. A continuación se añadió una solución saturada de sulfato sódico hasta que el precipitado comenzó a adherirse a las paredes del matraz. Por último se añadieron unos dos gramos de sulfato de magnesio anhidro y se continuó la agitación por espacio de media hora. Pasado este tiempo, el sólido se filtró rápidamente para evitar la oxidación en contacto del aire, se lavó bien con éter seco y los filtrados reunidos, incoloros y transparentes se llevaron a un evaporador para eliminar el disolvente a vacío. El residuo líquido que se obtuvo enrojece rápidamente en contacto del aire, por lo que se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno hasta su destilación a vacío en corriente de nitrógeno. P.E.  $84^{\circ}$  (5 mm de Hg).

El producto recién destilado es incoloro, pero muy poco estable, enrojece rápidamente en contacto del aire hasta transformarse en un semi-sólido marrón de aspecto polímero. Debido a esta inestabilidad, una fracción del producto de reducción se transformó inmediatamente después de su obtención en derivados sólidos más estables (picrato e hidrocloreuro) y el resto bajo atmósfera de nitrógeno se analizó por los métodos normales.

Análisis. - Calculado para  $C_{12}H_{22}N_2$  (194,3).

C - 74,17      H - 11,41      N - 14,41

Encontrado:

C - 74,12      H - 10,85      N - 14,88

Espectro IR (Fig. 7). - En película.  $\nu_{\text{máx}} = 2930; 2845; 2820; 1444; 1350; 1195; 1180; 1100; 1028 \text{ cm}^{-1}$ . Ha desaparecido la banda responsable de C = O amídico que en el compuesto de partida aparecía a  $1660 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (Fig. 34). - En tetracloruro de carbono:  $\tau = 7,47$  (multiplete ancho, 7H, protones contiguos a N); 8,5 (multiplete ancho, 15 protones cicloalcánicos) ppm.

Picrato.— Se disolvió 1 gr de ácido pícrico en 40 ml de agua, y a 5 ml de esta solución se añadieron unas gotas de compuesto LXXXIV. Precipitó un sólido amarillo que recrystalizado de etanol funde a 133-135°.

Análisis.— Calculado para  $C_{18}H_{25}N_5O_7$  (423,4).

C - 51,05      H - 5,95      N - 16,54

Encontrado:

C - 50,53      H - 5,41      N - 16,10

Espectro IR (Fig. 8).— En nujol;  $\nu_{\text{máx}}$  = 1630; 1615; 1550; 1600; 1375; 1365; 1320; 1262; 1160; 1075; 985; 915; 785; 742; 720; 710  $\text{cm}^{-1}$ .

Hidrocioruro.— Se disolvieron unas gotas de compuesto LXXXIV en acetona y a esta solución se añadieron dos o tres gotas de ácido clorhídrico concentrado. Precipitó un sólido blanco que recrystaliza en beneno. P.F. 170,5-172,5°.

Análisis.— Calculado para  $C_{12}H_{23}N_2Cl$  (230,8)

C - 62,45      H - 10,04      N - 12,13      Cl - 15,36

Encontrado:

C - 62,30      H - 9,80      N - 12,29      Cl - 15,50

*6a,12a-Diaza,1,2,3,4,4a,5,6,6a,7,12,12a,12b-dodecahidro-benzo [a] antraceno*

Operando tal como se ha descrito en el caso anterior, se redujeron con tetrahidruro de litio y aluminio 13 milimoles del correspondiente aducto hidrogenado (LXXIX).

Una vez concluida la reacción, al eliminar el disolvente se obtuvo un residuo líquido bastante denso de color amarillo claro que se destiló sobre lana de vidrio bajo atmósfera de nitrógeno a presión reducida.

En estas condiciones se aísla un aceite viscoso amarillo transparente a 132-133° y presión de 0,25 mm de Hg. Se trata de un compuesto relativamente estable, que enrojece lentamente al aire adquiriendo consistencia semisólida, pero que permanece inalterado bajo atmósfera de nitrógeno por espacio de varios días.

Análisis. - Calculado para  $C_{16}H_{22}N_2$  (242,4).

C - 79,29      H - 9,15      N - 11,55

Encontrado:

C - 79,58      H - 9,25      N - 11,34

Espectro IR (Fig. 9). - En película;  $\nu_{\text{máx}}$  = 3012; 2940; 2860; 1600; 1500; 1470; 1340; 1300; 1265; 1160; 1120; 1130; 1100; 1050; 1010; 985; 960; 935; 885; 790; 735-58; 725  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (Fig. 35). - En deuterocloroformo;  $\tau$  = 2,90 (m, 4H, protones aromáticos); 5,76; 6,20 (dos dupletes acoplados, 4H, protones bencílicos); 7,25 (m, 2H, protones contiguos a N); 7,8-8,8 (multiplete ancho, 12H, resto de protones cicloalcánicos) ppm.

*5a,9a-Diaza-perhidrociclopenta [a] naftaleno (LXXXVI)*

De forma totalmente análoga a la descrita en los casos anteriores se redujeron 4,5 gr (0,0219 mol) del compuesto LXXX. El producto de reducción que se obtiene es aún mucho más inestable que LXXXIV. Se trata de un líquido igualmente incoloro, transparente, cuyo proceso de descomposición en contacto del aire es inmediato.

El residuo líquido que se obtuvo al eliminar el disolvente se destiló bajo atmósfera de nitrógeno a presión reducida. Se aislaron tres fracciones. Algo menos de 1 ml destiló primero entre 45 y 53°, a continuación una segunda porción entre 175-179° y la tercera y más abundante (aproximadamente 1 ml) a 179-180°, las tres a presión de 0,1 mm de Hg. Se observa que al calentar el compuesto líquido inmediatamente se forma un semisólido oscuro de aspecto polímero. Se analizó la última fracción: PE = 179-180°.

Análisis. - Calculado para  $C_{11}H_{20}N_2$  (180,3)

C - 73,27      H - 11,18      N - 15,53

Encontrado:

C - 70,56      H - 10,53      N - 14,74

Espectro IR (Fig. 10). - En película  $\nu_{\text{máx}}$  = 3315; 2930; 2860; 2820; 1440; 1380; 1345; 1295; 1200; 1170; 1095; 1010; 1020; 990; 915; 810  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro UV..- En etanol:  $\lambda_{\text{máx}} = 297 \text{ m}\mu$  un hombro. Ningún máximo.

Espectro RMN (Fig. 36).- En cloroformo:  $\tau = 7,39$  (multiplete ancho, 7 protones de N-CH y N-CH<sub>2</sub>); 8,38 (multiplete ancho, 13 protones de C-H y CH<sub>2</sub>) ppm.

### 3. Ensayos de hidrólisis. Isomerización de LXXIX

#### *Hidrólisis de LXXVIII*

Una solución de 0,0216 mol de este compuesto en 32 ml de SO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> (1:1) se calentó a reflujo por espacio de una hora. A continuación y refrigerando externamente el matraz con un baño de hielo y agua, se neutralizó la solución con sosa al 10% hasta pH = 7. Simultáneamente se originó un abundante precipitado de sulfato sódico que se eliminó por filtración.

Con la solución acuosa resultante de color naranja, se hicieron de 12 a 15 extracciones con 5 ml de éter cada vez. Los extractos etéreos ligeramente coloreados se secaron con KOH y se eliminó el disolvente a vacío. El residuo, un líquido denso que oscurece en contacto con el aire y con un fuerte olor a amina, se purificó por destilación a vacío bajo atmósfera de nitrógeno. Destiló un líquido transparente e incoloro de P.E. 45-48° (0,2 mm de Hg) que se mantuvo bajo atmósfera de nitrógeno, para evitar su rápida transformación en un compuesto oscuro semisólido de aspecto polímero. La estructura de este compuesto debe ser LXXXVIII (1,4,4a,5,6,7,8,8a,-octahidro-cinolina).

Análisis.- Calculado para C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub> (138,2)

C - 69,52      H - 10,21      N - 20,27

Encontrado:

C - 69,48      H - 10,45      N - 18,00

Espectro IR (Fig. 11).- En película:  $\nu_{\text{máx}} = 3300; 3020; 2930; 2845; 1625; 1442; 1370; 1310; 1120; 1069; 1032 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro UV..- En etanol:  $\lambda_{\text{máx}} = 235 \text{ m}\mu$  (log  $\epsilon = 3,89$ )

Espectro RMN (Fig. 37).- En tetracloruro de carbono  $\tau = 3,55$  (m, 1H, CH=); 4,78 (señal ancha, 1H, NH); 6,78 (m, 1H, CH-N); 7,3-8,2 (m, 11H, resto de protones cicloalcanicos) ppm.

### *Hidrólisis de LXXX*

Una solución de 0,02 mol de este compuesto en sulfúrico (1:1) se sometió a reflujo por espacio de una hora. Siguiendo un procedimiento análogo al descrito en el ensayo anterior, se obtuvo un compuesto líquido con las mismas características físicas que el compuesto anterior. Se trata de un líquido inicialmente incoloro y transparente, con fuerte olor a amina e inestable. En contacto del aire enrojece rápidamente llegando a adquirir consistencia semisólida y un color casi negro. El calor aumenta la velocidad de descomposición. Se intentó purificar por destilación a vacío en atmósfera de nitrógeno sin resultados satisfactorios.

A temperatura muy imprecisa, menor de 50° y 15 mm de Hg se logró recoger un par de gotas de destilado transparente e incoloro, con el que se hizo un espectro RMN. No quedó producto para ningún otro tipo de análisis. Puede ser el compuesto LXXXVIIb.

Espectro RMN (Fig. 38).-  $\tau = 2,8 - 3,1$  (m),  $5,6 - 6,2$  (m),  $6,5 - 7,1$  (m),  $7,4 - 9$  (multiplete ancho) ppm.

### *Isomerización de LXXIX a LXXXIX*

a) Una suspensión de 5 gr del compuesto LXXIX en 32 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  (1:1) se reflujo suavemente por espacio de una hora. En el transcurso de este tiempo, el sólido en suspensión se disuelve y la solución transparente resultante oscurece gradualmente sin carbonización sensible. Se alcalinizó la solución cuidadosamente con sosa al 10% hasta pH = 9 y se extrajo con éter. Una vez seca la capa etérea se eliminó el disolvente a vacío apareciendo un precipitado blanco de P.F. 156-160° que recristaliza en ciclohexano en forma de escamas brillantes, cuyo P.F. se estabiliza a 160-161°. Del resto de la solución etérea no se aisló ningún otro compuesto.

Análisis. - Calculado para  $\text{C}_{16}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2$  (270,3)

C - 71,08      H - 6,71      N - 10,36

Encontrado:

C - 71,74      H - 6,68      N - 10,09

Espectro IR (Fig. 12).- En nujol:  $\nu_{\text{máx}} = 1650; 1625; 1600; 1250; 1160; 1142; 719; 690 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (Fig. 39).- En tetracloruro de carbono:  $\tau = 1,84$  (m, 2H, aromáticos en orto al CO); 2,28 (m, 2H, aromáticos en meta); 5,91 (multiplete con apariencia de triplete, 2H, grupo  $\text{CH}_2\text{-N}$ ); 7,07 (m, 2H, protones axiales unidos a los carbonos contiguos al átomo de carbono espiránico); 7,70 (m, 2H,  $-\text{CH}_2-$  del ciclo pentagonal contiguo al carbono espiránico); 7,9-9,0 (m, 8H, resto de protones del anillo de ciclohexano) ppm.

Espectro de masas (Fig. 56).-  $m/e = 270 (\text{M}^+, 45), 241 (1), 228 (1), 227 (7), 214 (2), 213 (2), 201 (2), 176 (21), 175 (40), 163 (100), 162 (10), 160 (7), 148 (9), 147 (1), 132 (2), 130 (25), 108 (18), 104 (20), 80 (11), 76 (12), 68 (8)$ .

b) Una solución de 0,5 gr de LXXIX en 3 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  concentrado se caliente en un baño de agua a  $100^\circ\text{C}$  por espacio de media hora. Después de enfriar el compuesto LXXXIX se aísla como en a), pero empleando en la extracción cloruro de metileno en vez de éter. El rendimiento fue del 90%.

#### *Hidrólisis de LXXIX*

Una solución de 4 gr de LXXIX en 28 ml de  $\text{SO}_4\text{H}_2$  (1:2), se refluyó durante 3 horas. La solución oscureció mucho y hubo carbonización parcial. Al enfriar en el medio ácido, apareció un precipitado oscuro que se extrajo con éter. Del extracto etéreo, eliminado el disolvente a vacío, quedó un residuo sólido de P.F.  $173\text{-}174^\circ$  que se identificó como ácido ftálico impuro.

La solución ácida refrigerada exteriormente con baño de hielo y sal, se alcalinizó controlando la temperatura hasta pH netamente alcalino. Precipitó sulfato sódico que se eliminó por filtración y la solución básica se sometió a varias extracciones con cloruro de metileno. A la capa orgánica coloreada de naranja rojizo una vez seca con sulfato de magnesio, se le eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvo como residuo un aceite con un sólido en suspensión. El sólido filtrado y seco tiene un P.F. de  $211\text{-}213^\circ$ . Este compuesto puede ser XC impuro.

Análisis. - Calculado para  $C_{16}H_{20}N_2O_3$  (288,3)

C - 66,64      H - 6,99      N - 9,72

Encontrado:

C - 65,69      H - 5,89      N - 8,57

Espectro IR (Fig. 13). - En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3480; 3405; 2940; 2870; 1620; 1480; 1420; 1380; 1342; 1310; 1250; 1170; 1145; 1080; 1025; 790; 695; 665.

Espectro RMN (Fig. 40). - En deuterocloroformo:  $\tau$  = 1,7 (m, 2H, aromáticos en orto a CO); 2,2 (m, 2H, aromáticos meta); 5,8 (m, 2H); 6,15 (m, 2H); 6,8-8,8 (m, 12H) ppm.

El aceite residual (que quedó después de eliminar por filtración el sólido que se acaba de describir) de color oscuro y olor a amina se destiló a vacío bajo atmósfera de nitrógeno. Al calentar el matraz de destilación, gran parte del producto se carbonizó. A temperatura de 86° y 0,2 mm de Hg se recogieron 2 gotas de un líquido denso amarillo que se guardó bajo atmósfera de nitrógeno en nevera. A las 24 horas oscureció sensiblemente. De este líquido sólo se registró un espectro RMN.

Espectro RMN (Fig. 41). - En tetracloruro de carbono: señales a  $\tau$  = 5,1 (m), 6,3 (m) y 6,8-8,8 (señal amplia).

Una pequeña cantidad del líquido antes de proceder a la destilación, previamente alcalinizada con NaOH, se trató con  $Cl-CO-C_6H_5$  agitando enérgicamente. Precipitó un sólido marrón que se intentó recristalizar en benceno. Después de abandonarlo por espacio de dos meses aparecen agujas blancas de P.F. 178-182°. Sólo se obtuvieron 8 mg, por lo que no pudo analizarse.

## 11. REACCIONES CON ALQUENILBENCENOS

### A. REACCIONES CON ESTIRENO

#### 1,2-hidroxi-2-(feniletil)-3-hidroxi-6-piridacindiona (XCII)

Operando de la misma forma que en ensayos anteriores, se oxidaron 0,26 mol de sal potásica de hidracida maleica con una cantidad equimolecular de HTB en 500 ml de acetona. La suspensión se agitó durante tres horas a  $-70^{\circ}$  y terminada la oxidación, a la solución verde esmeralda resultante, sin filtrar, se adicionaron 0,26 moles de estireno disueltos en acetona fría, manteniendo la temperatura durante la adición entre  $-67$  y  $-70^{\circ}$ .

Con las primeras adiciones la solución verde de 3,6-piridacindiona comenzó a decolorarse, adquiriendo finalmente un color amarillo intenso. Terminada la adición del dieno, la mezcla de reacción se continuó agitando durante una hora a  $-70^{\circ}$ , entonces se inició la precipitación de un sólido amarillo claro que se separó por filtración a esta misma temperatura, obteniéndose así 17 gr de un producto que, recristalizado en agua, dio un PF =  $184-6^{\circ}$ . Recristalizado de dioxano, fijó su p.f. en  $190-1^{\circ}$ .

Análisis.— Calculado para  $C_{12}H_{12}N_2O_3$  (232,2):

C - 62,06      H - 5,20      N - 12,06

Encontrado:

C - 62,32      H - 5,25      N - 12,01

Espectro IR (Fig. 14).— En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}}$  = 3400 (OH alcohólico); 3100 - 2500 (OH enol); 2620:1650 (CO, amida); 1550; 1500; 1445; 1440; 1360; 1310; 1240; 1170; 1145; 1070; 1052; 1025; 950; 880; 840; 810; 768; 742; 730 y 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro UV.— En etanol:  $\lambda_{\text{máx}}$  = 258 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 2,76); 265 (log  $\epsilon$  = 2,79); 320 m $\mu$  (log  $\epsilon$  = 3,48).



- 78 -

Espectro RMN (Figs. 42 y 43).— En piridina:  $\tau = 4,2$  (m, 1H, CH); 5,95 (m, 2H, CH<sub>2</sub>) ppm. En ácido trifluoroacético; 2,85 (m, 2H, CH=CH); 3,02 (s, 5H, fenilo); 4,90 (m, 1H, CH); 5,75 (m, 2H, CH<sub>2</sub>).

Las dos señales registradas en el espectro realizado en piridina forman un sistema ABX, donde  $J_{AD} = 13$  cps,  $J_{AX} + J_{BX} = 13$  cps,  $J_{BX} = 4,8$  cps y  $J_{AX} = 7,9$  cps. El alto valor de esta constante última sugiere que de los tres isómeros rotacionales posibles, prácticamente existe sólo uno estabilizado por el puente de hidrógeno.

Espectro de masas (Fig. 57).—  $m/e = 232$  ( $M^+ 3$ ), 126 (100), 113 (22), 107 (9), 105 (3), 98 (64), 80 (23), 79 (12), 77 (11), 51 (4).

Del filtrado obtenido, una vez separado XCII, y por eliminación de la acetona a vacío, se llegó a un residuo sólido abundante de color amarillo, del que se hicieron varias extracciones con benceno. Los extractos bencénicos coloreados se guardaron para aislar después el compuesto XCIII. El sólido insoluble una vez seco, dio un peso de 30 gr.

Este compuesto resultó ser impuro muy inestable y fundía alrededor de los 150°, de forma poco precisa. Era soluble en disolventes polares (como acetato de etilo, etanol y agua) y resultó muy lábil a la acción del calor. No fue posible purificarlo por cromatografía y al tratar de recrystalizarlo de agua o acetato de etilo se transformó en el compuesto XCII.

#### 1-(2-terc-butoxi-feniletil)-3-hidroxi-6-piridazona (XCIII)

De los extractos bencénicos obtenidos en la reacción anterior, una vez eliminado el disolvente a vacío, quedó un residuo sólido blanco, que recrystalizado en acetato de etilo fundió a 234-5°. Peso 8 gr (rendimiento 16%).

Análisis.— Calculado para C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (288,3):

C - 66,64      H - 6,99      N - 9,71

Encontrado:

C - 67,49      H - 7,13      N - 9,63

Espectro IR (Fig. 15).— En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}} =$  3100 - 2500 (OH, enol); 2960 (CH<sub>3</sub>); 2600; 1650 (CO, amida); 1570; 1505;

1460; 1410; 1385 (terc butanol); 1360; 1310; 1255; 1230; 1185; 1152;  
1088; 1062; 1020; 955; 935; 850; 820; 755; 740; 730; 700  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro UV..- En etanol:  $\lambda_{\text{máx}} = 258 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,73$ );  $265 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,76$ );  $320 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,51$ ).

Espectro RMN (Fig. 44).- En ácido trifluoroacético:  $\tau = 2,35$  (s, 2H, CH=CH); 2,50 (s, 5H,  $\text{C}_6\text{H}_5$ ); 4,42 (m, 1H, CH); 5,20 (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ); 8,25 (s, 9H,  $(\text{CH}_3)_3\text{C}$ ) ppm.

Espectro de masas (Fig. 58).-  $m/e = 288$ , ( $\text{M}^+$ , 1); 231 (6); 215 (22); 163 (54); 126 (77); 107 (100); 105 (2); 98 (42); 80 (18); 79 (10); 77 (10); 57 (40).

#### *1-(2-acetoxi-2-feniletíl)-3-hidroxi-6-piridazona (XCIV)*

En un matraz provisto de agitación magnética, se ponen 100 ml de cloruro de metileno, 0,025 moles de hidracida maleica y 0,025 moles de estireno. A esta mezcla a la temperatura ambiente se añade tetraacetato de plomo poco a poco y a medida que se consume, de forma análoga a la descrita en casos anteriores.

Una vez terminada la adición del tetraacetato de plomo, a la mezcla de reacción de color amarillo intenso, se añaden 14 gr de alúmina neutra y se elimina el disolvente a temperatura menor de  $40^\circ$ . El residuo resultante suspendido en unos mililitros de tetracloruro de carbono, se cromatografió en columna sobre alúmina neutra de actividad IV, eluyendo con mezclas de tetracloruro de carbono/cloruro de metileno en proporciones crecientes en este último disolvente.

De las fracciones seleccionadas por cromatografía en capa fina (cloroformo-acetona al 10%), se aisló un sólido amarillo que recrystaliza de acetato de etilo y de dioxano. De éste último se aísla en forma de sólido blanco de punto de fusión  $218-19^\circ$ . Rendimiento 25%.

Análisis..- Calculado para  $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_4$  (274,3):

C - 61,30      H - 5,14      N - 10,21

Encontrado:

C - 61,07      H - 5,14      N - 10,07

Espectro IR (Fig. 16).- En nujol:  $\nu_{\text{máx}} = 3100 - 2500$  (OH enólico); 1580 y 1520 (fenilo); 1420; 1340; 1315; 1300; 1250; 1210; 1185; 1160; 1075; 1052; 1040; 1020; 1000; 955; 943; 918; 872; 860; 850; 835; 773; 750; 741; 705  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro UV.- En etanol:  $\lambda_{\text{máx}} = 257 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,74$ ); 263  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon = 2,79$ ); 318  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,57$ ).

5-(1-ceto-1,2-dihidro-4-hidroxifalacin-2-il)-6 a,12a-diona-5,6,6a,7,12,12a-hexahidrobenczo [a]-antracén-7,12-diona (XCVIII).

a) En una solución de 12,7 gr (0,123 moles) de estireno en 700 ml de cloruro de metileno, se suspenden 20 gr (0,123 moles) de hidracida ftálica seca, y enfriando el matraz exteriormente con una mezcla de hielo y agua se añaden poco a poco 50 gr (0,122 moles) de tetraacetato de plomo en el transcurso de media hora. La suspensión amarilla resultante se filtra, se lava con agua y se deja secar sobre sulfato de magnesio.

Por eliminación del disolvente se obtiene un aceite denso de color amarillo que tratado con acetato de etilo origina la precipitación de un sólido blanco en forma de polvo muy fino, que tuvo que separarse por centrifugación. Por recristalización en dioxano funde con descomposición a 297-302°.

Análisis.- Calculado para  $\text{C}_{24}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_4$  (424,4):

C - 67,91      H - 3,79      N - 13,20

Encontrado:

C - 66,78      H - 3,70      N - 13,04

Espectro IR (Fig. 17).- En bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}} = 3300 - 2700$  (OH, enol); 1680; 1645 (CO amida); 1623; 1605; 1585; 1560; 1490; 1472; 1450; 1432; 1365; 1325; 1315; 1285; 1255; 1240; 1212; 1170; 795; 780; 766; 758; 748; 723; 700; 642; 640  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro UV.- En etanol:  $\lambda_{\text{máx}} = 237 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,45$ ); 264  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,78$ ); 319  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon = 4,06$ ).

Espectro RMN (Fig. 45).- En ácido trifluoroacético:  $\tau = 1,75 - 2,3$  (m, 4H, aromáticos en orto a CO); 2,3-2,6 (m, 5H, aromáticos en meta respecto a CO y orto respecto a N-CO); 2,7-3,0 (m, 3H, aromáticos

restantes del ciclo procedente del estireno); 3,74 (m, 1H, CH), 4,78 (m, 1H, CH<sub>2</sub> ecuatorial); 5,95 (m, 1H, de CH<sub>2</sub> axial) ppm.

Espectro de masas (Fig. 61).- m/e = 424 (M<sup>+</sup>, 8); 263 (27); 262 (100); 236 (9); 234 (22); 208 (4); 206 (11); 205 (17); 180 (3); 132 (5); 130 (10); 104 (18); 77 (10); 76 (16).

El filtrado de acetato de etilo una vez separado XCVIII, reducido en volumen a menos de la mitad, se cromatografió en columna sobre alúmina neutra, eluyendo primero con benceno y más tarde con mezcla de benceno-acetato de etilo, en cantidades crecientes de este último disolvente, (hasta un 50%).

De esta manera se aisló un sólido de color amarillo de punto de fusión 256-9°, directamente sacado de la columna y que cristalizado en benceno descompone a 264-7°.

Este compuesto no pudo obtenerse más puro, por lo que no se le ha asignado ninguna fórmula, aunque pudiera ser aducto 1:1 con una molécula de ácido acético.

Análisis. - Calculado para C<sub>18</sub>H<sub>14</sub>N<sub>2</sub>O<sub>4</sub> (322,3):

C - 67,08      H - 4,38      N - 8,69

Encontrado:

C - 69,23      H - 4,97      N - 11,01

Espectro IR (Fig. 19). - Realizado sobre una muestra muy impura en nujol:  $\nu_{\text{máx}}$  = 1730 (CO éster); 1660 (CO amida); 1600; 1335; 1290; 1260; 1175; 1140; 1115; 1070; 1035; 760 y 704 cm<sup>-1</sup>.

Espectro de masas (Fig. 59).- m/e = 322 (M<sup>+</sup>, 13); 263 (13); 262 (65); 235 (9); 234 (15); 206 (12); 205 (39); 179 (5); 149 (10); 148 (6); 131 (9); 107 (10); 105 (13); 104 (34); 103 (10); 102 (66); 91 (12); 78 (100); 76 (55).

Espectro RMN (Fig. 48). - En ácido trifluoroacético:  $\tau$  = 1,9 - 3,2 (protones aromáticos); 3,35 (m); 6,4 (m); 8,4 (m) ppm.

b) Procediendo de forma similar que en experiencias precedentes con 12,6 gr (0,117 moles) de hipoclorito de tercbutilo disuelto en 270 ml de acetona, se oxidaron 23,4 gr (0,117 moles) de sal potásica de hidracida ftálica, a una temperatura comprendida entre -62 y -65°. La so-

lución verde esmeralda de 1,4 ftalacindiona se filtró a  $-60^{\circ}$  y al filtrado igualmente frío se añadieron gradualmente 12,1 gr (0,117 moles) de estireno recién destilado y disuelto en acetona. Una vez adicionado el dieno el color verde inicial desapareció y pasó a amarillo pálido.

Por filtración a la temperatura de reacción se separó XCVIII en forma de un sólido blanco marfil que funde a  $294^{\circ}$ , aproximadamente. Por recristalización en etanol el punto de fusión subió a  $297-302^{\circ}$ .

El análisis elemental, espectros IR, UV y de RMN coincide con el sólido aislado en la reacción precedente por oxidación con tetraacetato de plomo.

#### *2-(2-hidroxi-2-feniletil)-4-hidroxi ftalacin-1-ona (XCVI)*

Del filtrado de la reacción anterior (método b) por eliminación primero de la acetona a vacío (14 mm Hg) y luego del estireno sin reaccionar a 0,2 mm Hg y temperatura interior a  $40^{\circ}$ , se llegó a un residuo de carácter consistente y fuerte olor, que se sometió a una extracción exhaustiva con benceno. De los extractos bencénicos, eliminando el disolvente a vacío (14 mm Hg) se obtuvo un aceite del que por tratamiento con unas gotas de acetato de etilo se separó un sólido amarillo pálido, sumamente inestable que se alteraba con facilidad especialmente por acción del calor y que fundía a  $161-3^{\circ}$ .

Al intentar recrystalizarlo en acetato de etilo, si se calienta la solución a ebullición, al enfriar recrystaliza un sólido de aspecto pulverulento y color amarillo intenso que funde en un amplio intervalo de temperatura,  $220-230^{\circ}$ , sin embargo, si la solución se calienta moderadamente en un baño de agua a temperatura inferior a  $80^{\circ}$ , al enfriar recrystaliza XCVI en forma de un sólido de PF  $176-9^{\circ}$ .

Análisis. - Calculado para  $C_{16}H_{14}N_2O_3$  (282,3)

C - 68,07      H - 4,99      N - 9,92

Encontrado:

C - 68,24      H - 4,84      N - 10,12

Espectro IR (Fig. 18). - En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}} = 3450$  (OH); 3300 - 2500 (OH enol); 1642; 1618; 1570; 1560; 1495; 1450; 1350; 1325; 1300; 1270; 1250; 1200; 1170; 1095; 1065; 1025; 755; 740; 700; 690 y  $678 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro UV..- En etanol:  $\lambda_{\text{máx}} = 256 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,53$ );  $265 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,54$ );  $304 \text{ m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,82$ ).

Espectro RMN (Figs. 46 y 47).- En ácido trifluoroacético:  $\tau = 1,45$  (m, 2H, aromático en orto);  $1,75$  (m, 2H, aromático en meta);  $2,46$  (s, 5H,  $-\text{C}_6\text{H}_5$ );  $4,40$  (m, 1H,  $-\text{CH}$ );  $5,28$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

En piridina:  $\tau = 4,14$  (cuadruplete 1H, CH);  $5,0$  y  $5,45$  (m, 2H,  $\text{CH}_2$ ) ppm.

Espectro de masas (Fig. 60).-  $m/e = 282$  ( $\text{M}^+$ , 3);  $264$  (2);  $177$  (11);  $176$  (100);  $175$  (25);  $163$  (18);  $148$  (37);  $147$  (2);  $130$  (70);  $107$  (6);  $105$  (11);  $104$  (12);  $102$  (11);  $77$  (16);  $76$  (10).

## B. REACCIONES CON ANETOL

### *Reacción del anetol con 3,6 piridacindiona*

Siguiendo el método general de Clement se oxidaron a la temperatura ambiente con 0,1 moles de tetraacetato de plomo, ligeramente humedecido con ácido acético 0,1 moles de hidracida maleica en presencia de 0,1 moles de anetol recientemente destilado. La adición del oxidante en pequeñas porciones duró dos horas y media, observándose en cada adición la formación de un color verde fugaz que se decolora inmediatamente al amarillo claro. Después de una hora y media de agitación adicional, se separó por filtración una pequeña cantidad de un precipitado blanco (que no se investigó) y del filtrado se eliminó el disolvente a vacío. Se obtuvo un líquido viscoso que fue cromatografiado en columna sobre alumina neutra de grado de actividad IV, (400 gr), usando como eluyente mezclas de cloruro de metileno y tetracloruro de carbono. De la cromatografía se aisló un líquido denso y viscoso de color blanco que no se pudo recrystalizar. Lavado con agua y tratado con benceno a los extractos benecénicos previamense secos se les eliminó el disolvente a vacío y el sólido residual se intentó recrystalizar en varios disolventes, sin resultado positivo. Sólo resultó soluble en disolventes polares en caliente, como el etanol. En este disolvente una vez disuelto el sólido en caliente, al comenzar a enfriarse la solución, se separa inmediatamente una goma, que decantada y en contacto con el aire adquiere consistencia sólida con aspecto de plástico.

De la solución etanólica, todavía caliente, por un enfriamiento lento se consigue la precipitación de un sólido blanco amorfo, cuyo punto de fusión se eleva de forma anormal en cada precipitación, lo que puede indicar que sufre una transformación.

Siguiendo este procedimiento, después de numerosas "recristalizaciones" en alcohol se alcanza un punto de fusión de aproximadamente 164-170°.

Análisis. - Calculado para  $C_{14}H_{16}N_2O_4$  (276,3):

C - 60,86      H - 5,83      N - 10,14

Calculado para  $C_{28}H_{28}N_4O_7$  (532,5)

C - 63,14      H - 5,33      N - 10,52

Encontrado:

C - 63,66      H - 5,24      N - 9,93

Espectro IR (Fig. 20). - En nujol:  $\nu_{\text{máx}} = 3450$  (OH libre); 3100 - 2500 (OH enólico); 1670; 1500; 1550; 1515; 1310; 1290; 1255; 1210; 1180; 1155; 1140; 1065; 1053; 1035; 1000; 986; 955; 857; 843; 830 y 725  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (Fig. 49). - En ácido trifluoroacético:  $\tau = 2,18$  (s, 2H, -CH=CH); 2,77 (m, 2H, asimétricos en orto a  $\text{OCH}_3$ ); 2,46 (m, 2H, asimétricos en meta a  $\text{O-CH}_3$ ); 4,05 (d, 1H, CH-O); 4,90 (m, 1H, -CH-N); 5,95 (s, 3H,  $\text{CH}_3\text{-O}$ ); 8,10 (d, 3H,  $\text{CH}_3\text{-C}$ ) ppm.

#### *Reacción del anetol con 1,4-ftalacindiona*

a) Operando como en la reacción anterior, 0,1 mol de hidracida ftálica perfectamente seca y pulverizada en presencia de 14,5 gr (0,1 moles) de anetol y 10 ml de ácido acético glacial, reaccionaron a 0°C con 0,1 moles de tetraacetato de plomo en menos de media hora.

De la mezcla de reacción, inicialmente transparente de color caramelo, se separaron por filtración pequeñas impurezas. El filtrado algo viscoso se diluyó con su propio disolvente, originándose un abundante precipitado de acetato de plomo que se separó con una segunda filtración. El filtrado resultante se lavó con agua, posteriormente se secó con sulfato de magnesio anhidro y se eliminó el disolvente a vacío, ob

teniendo un residuo abundante de consistencia y color de caramelo.

Al tratar el residuo anterior con etanol a la temperatura ambiente, precipita un sólido blanco que funde aproximadamente entre 215-220°, imposible de recrystalizar. Después de probar numerosos disolventes, resultó soluble en etanol a su temperatura de ebullición pero al enfriar en lugar de cristalizar se separa del disolvente en forma de goma, del mismo aspecto a la aparecida en la reacción precedente y que se decanta con facilidad endureciéndose inmediatamente en contacto del aire adquiriendo consistencia plástica. Este producto no ha sido analizado.

Del filtrado alcohólico, eliminado el disolvente a vacío, se aísla un abundante sólido blanco, soluble en benceno de punto de fusión inicial 96-102°, del que se hizo una cromatografía en capa fina usando como eluyente acetato de etilo puro. La cromatografía dio como resultado el desdoblamiento de cinco tipos de manchas. No fue posible la separación y aislamiento de sus componentes.

Al disolver de nuevo este sólido de punto de fusión 96-102°C en etanol absoluto precipitó un sólido blanco de punto de fusión 275-77°, que recrystalizado en este mismo disolvente dio un punto de fusión de 292-296°.

Análisis. - Calculado para  $C_{18}H_{16}N_2O_4$  (324)

(Aducto: 1:1 + 1 mol  $H_2O - H_2$ )

C - 66,7      H - 4,94      N - 8,64

Calculado para  $C_{18}H_{14}N_2O_3$  (306)

(Aducto -  $H_2$ )

C - 70,6      H - 4,57      N - 9,15

Calculado para  $C_{62}H_{52}N_8O_{11}$  (1085,16)

(4 mol de diazaquinona más tres de anetol)

C - 68,6      H - 4,83      N - 10,3

Encontrado:

C - 68,57      H - 5,70      N - 10,12



Espectro de masas (Fig. 62).-  $m/e = 310$  (10), 309 (100), 308 (13), 291 (1), 281 (4), 266 (6), 207 (2), 174 (18), 163 (6), 148 (34), 146 (42), 131 (10), 130 (10), 121 (9), 104 (10), 103 (10), 91 (9), 77 (11), 76 (8).

Espectro IR (Fig. 22).- En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}} = 3450$  (OH); 1660; 1610; 1590; 1562; 1510; 1485; 1452; 1392; 1350; 1315; 1291; 1245; 1170; 1130; 1093; 1030; 1022; 980; 827; 773; 737; 687 y  $672 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (Fig. 50).- En cloroformo denterado:  $\tau = 1,5 - 3,5$  (m, H aromáticos); 3,9 (m,  $-\text{CH}-$ ); 6,34 (s,  $\text{O}-\text{CH}_3$ ); 6,40 (s,  $\text{O}-\text{CH}_3$ ); 8,25 (m,  $\text{C}-\text{CH}_3$ , este multiplete debe corresponder a dos dupletes superpuestos) ppm.

b) Con HTB como oxidante. Se oxidaron 17,6 gr (0,088 moles) de la sal potásica de hidracida ftálica, con una cantidad equimolecular de HTB disuelto en 215 ml de acetona a temperaturas que oscilaron entre  $-65$  y  $-55^\circ$ , por espacio de 2 horas y a continuación la suspensión de color verde intenso se enfrió a  $-77^\circ$ , procediendo a una filtración a vacío a través de un sistema filtrante provisto de camisa de refrigeración con nieve carbónica y bajo atmósfera de nitrógeno. La operación duró 15 minutos. Al filtrado recogido en otro matraz igualmente refrigerado con nieve carbónica-acetona y usando agitación magnética, se le fue adicionando gota a gota una solución de 13 gr (0,088 moles) de anetol disuelto en acetona, también fría. La reacción es instantánea. Con las primeras gotas de dieno cambia bruscamente la coloración verde esmeralda de la diazaquinona, adquiriendo una tonalidad morada-marrón muy intensa que se mantiene un cierto tiempo y evoluciona después decolorándose totalmente a un amarillo pálido, antes de adicionar toda la solución preparada de anetol, por lo que se dio por terminada la adición de dieno. Se obtuvo así una solución transparente a la que se eliminó el disolvente a vacío a temperatura inferior a  $40^\circ\text{C}$ . El residuo amarillo de cierta consistencia siruposa se trató con etanol frío, separándose un aceite que en digestión con el alcohol toda una noche precipitó en forma sólida.

Por filtración se aislaron 4 gr de un pulvo muy fino amarillo claro que presenta la siguiente fusión: comienza a  $184^\circ$  y a  $190^\circ$  funde total

mente en una masa amarilla y a 215°C en un líquido amarillo transparen  
te.

En este sólido se observaron las siguientes solubilidades: en frío, se disuelve en acetona, acetato de etilo (mucho) benceno y cloroformo y es insoluble en caliente en agua, etanol, éter y éter de petróleo.

Al tratar de recrystalizar este sólido en una mezcla de acetato de etilo-etanol, se separó una goma que en contacto del aire adquirió con sistencia plástica. Una pequeña muestra pulverizada fundió a 222-226°C.

Entonces se decantó la goma primero y se añadió etanol hasta indicios de turbidez, dejándolo a continuación recrystalizar. Así cristali za un sólido que funde entre 220-235° y que no se analizó.

### *Ensayo de hidrogenación*

5 gr de sólido aislado en la reacción anterior (método a) de punto de fusión 96-102° se trataron con benceno. La solución resultante se filtró para separar pequeñas cantidades de impurezas y el filtrado se rotó a vacío, primero a presión de 14 mm Hg y temperatura menor de 40° (con el fin de eliminar el disolvente) y después 4 horas más a presión de 2 mm Hg a temperatura ambiente para eliminar por completo el anetol procedente de la reacción y que confiere al sólido un aspecto gomoso. Se obtuvo así un sólido completamente seco y esponjoso con apariencia de espuma seca.

Este sólido se disolvió en 150 ml de acetato de etilo y a la solución se añadieron dos gramos de Pd/C activo, poniéndola a continuación en un aparato de hidrogenación. Se pasó una corriente de hidrógeno has ta que la solución dejó de absorber gas, para lo que se necesitaron 850 cm<sup>3</sup> de hidrógeno.

Filtrado el catalizador, se eliminó el disolvente a vacío. Así se obtuvo un residuo sólido del mismo aspecto del compuesto de partida que reblandecía a 66°C y fundía entre 76-79°C.

Disuelto este sólido en benceno, se cromatografió en columna sobre 200 gr de alúmina neutra de actividad III, suspendida en benceno eluyen do con este mismo disolvente y luego con mezclas de benceno-acetato de etilo al 10%, recogiénose veintiseis fracciones de 50 ml que fueron analizadas por cromatografía en capa fina. De las fracciones 13-16 se aisló un sólido blanco de punto de fusión 275-278°C, que fue identifi-

cado con el de idéntico punto de fusión, aislado en la reacción con tetraacetato de plomo.

De las fracciones 17-19 se aisló un sólido ligeramente coloreado de amarillo que comenzaba a reblandecer a 66° pero no fundía totalmente hasta 104°C.

De las fracciones 20-26 precipitó un sólido blanco, más puro que el anterior y que no tenía aspecto de goma. Una muestra sacada directamente de la cromatografía (fracción 21) presentó las siguientes características en la fusión: a 81°C reblandece, a 85-87°C funde en una masa semisólida y a 103-104°C la fusión es completa.

Se reunieron las fracciones 21-28 y se eliminó el disolvente a vacío obteniendo así un residuo sólido blanco que se trató con benceno en frío. De la solución bencénica precipitó un sólido distinto, que se aisló por filtración y dio un punto de fusión de 207-209°C.

Análisis.— Calculado para  $C_{38}H_{36}N_4O_8$  (676,7)

C - 67,4      H - 5,36      N - 8,25

Encontrado:

C - 68,04      H - 5,47      N - 7,75

Espectro IR (Fig. 23).— En pastilla de bromuro potásico:

$\nu_{\text{máx}}$  = 3360; 3060; 3015; 2980; 2930; 2830; 1720; 1645; 1615; 1590; 1580; 1562; 1515; 1491; 1484; 1450; 1398; 1370; 1352; 1315; 1300; 1250; 1180; 1168; 1130; 1108; 1090; 1025; 965; 930; 900; 882; 870; 840; 830; 790; 780; 735; 730; 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro UV.— En anetol:  $\lambda_{\text{máx}}$  = 223  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,38$ ); 254  $\text{m}\mu$  (h,  $\log \epsilon = 3,65$ ); 264  $\text{m}\mu$  (h,  $\log \epsilon = 3,67$ ); 282  $\text{m}\mu$  (h,  $\log \epsilon = 3,69$ ); 303  $\text{m}\mu$  ( $\log \epsilon = 3,77$ ).

Espectro RMN (Fig. 51).— En deuterocloroformo:  $\tau = 1,5 - 4,4$  (Señal ancha, 20H aromáticos, olefínicos y metínicos); 6,23 y 3,40 (d, 6H dos  $\text{CH}_3\text{-O}$ ); 7,85 (s, 3H,  $\text{CH}_3$ ); 8,40 y 8,75 (6H,  $2\text{CH}_3$ ) ppm.

Espectro de masas (Fig. 63).—  $m/e = 310$  (9), 309 (22), 293 (23), 260 (10), 248 (8), 207 (14), 191 (38), 190 (100), 186 (13), 175 (12), 166 (47), 165 (34), 163 (14), 161 (10), 150 (26), 149 (55), 148 (23), 147 (71), 138 (79), 136 (53), 134 (14), 132 (12), 131 (45), 122 (39), 110 (19), 106 (18), 105 (53), 104 (17), 103 (13), 95 (26), 92 (18),

80 (10), 79 (12), 78 (47), 77 (51), 76 (10), 66 (13), 61 (79), 46 (51), 44 (17), 43 (11).

### C. REACCIONES CON ISOSAFROL

#### Reacción de la 1,4-ftalacindiona con isosafrol

De la forma habitual se oxidaron 20 gr (0,1 mol) de sal monopotásica de hidracida ftálica, con una cantidad equimolecular de HTB disuelto en 200 ml de acetona anhidra durante dos horas y media a  $-55^{\circ}\text{C}$ .

Al filtrar a  $-77^{\circ}\text{C}$  una pequeña cantidad de la 1,4 ftalacindiona formada, precipitó en el buchner como un sólido verde musgo, relativamente estable, que se descompone en el transcurso de una hora aproximadamente.

A continuación, controlando la temperatura entre  $-68 - 60^{\circ}\text{C}$ , se inició la adición del dieno gota a gota, disuelto en acetona fría. Como se había observado en otros casos, el color verde esmeralda de la diazaquinona se colorea de morado oscuro casi negro y simultáneamente se observa un aumento de temperatura en la solución del orden de unos  $3^{\circ}\text{C}$ . Esta coloración intermedia se mantiene unos tres cuartos de hora, después evoluciona rápidamente a través de un color violeta marrón y en un cuarto de hora se decolora por completo a amarillo claro. Esta última decoloración va acompañada de un  $2^{\circ}$  aumento de la temperatura de reacción.

Se fue adicionando el dieno hasta que dejó de formarse el complejo oscuro y comenzó la decoloración. Esto sucedió cuando se había echado unas tres cuartas partes de la solución preparada: 16 gr (0,1 mol) de isosafrol en 100 ml de acetona.

Terminada la reacción de cicloadición, se aislaron del medio de reacción los compuestos que se describen a continuación, de la siguiente forma:

2-[2-(3,4-metilendioxi-fenil)-2-hidroxi-1-metil-etil]-4-hidroxi-ftalacín-1-ona (CVIII)

Al enfriar la mezcla de reacción a  $-70^{\circ}\text{C}$  precipita un sólido amarillo claro que, abandonado a la temperatura ambiente, funde en forma de aceite amarillo. Dividido en dos partes, una de ellas se disolvió en

acetona y la otra no se trató. De ambas, así como del filtrado de la reacción inicial, al cabo de 24 horas precipita un sólido blanco, que filtrado y seco funde a 240-5°C, obteniéndose de este sólido 5 gr, lo que significa aproximadamente un 25% de la reacción global.

Este sólido, insoluble en benceno, acetona y acetato de etilo, es soluble en cloroformo y únicamente se consiguió recrystalizar en una mezcla de etanol-agua, consiguiendo estabilizar el punto de fusión a 246-50°C.

Análisis. - Calculado para  $C_{18}H_{16}N_2O_5$  (340,3):

C - 63,52      H - 4,73      N - 8,23

Encontrado:

C - 63,20      H - 4,60      N - 8,64

Espectro IR (Fig. 25). - En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}} =$  3400 (OH, alcohol muy débil); 3050; 2770; 1600; 1550; 1540; 1515; 1500; 1490; 1445; 1430; 1393; 1310; 1254; 1201; 1175; 1126; 1080; 1048; 938; 890; 880; 812; 802; 782; 733; 696 y 679  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (Fig. 52). - En cloroformo denterado:  $\tau = 1,39$  (d, 1H, aromático); 2,14 (m, 3H, aromáticos); 3,0 (s, 3H, aromáticos); 3,92 (s, 2H, grupo O-CH<sub>2</sub>-O); 4,38 (d, 1H, -CH-O); 5,15 (m, 1H, de -CH-N); 8,15 (d, 3H, CH<sub>3</sub>) ppm.

Espectro de masas. (Fig. 64). -  $m/e =$  324 (10), 323 (41), 322 (1), 308 (3), 190 (2), 189 (1), 178 (1), 175 (7), 162 (15), 161 (100), 160 (7), 151 (2), 149 (3), 133 (4), 131 (12), 105 (15), 104 (10), 103 (18), 78 (12), 77 (20).

*2,3-metilendioxi-5-etoxi-6-metil-6a, 12a-diaza-5,6,6a,7,12,12a-hexahidrobenzo[a]antracén-7,12-diona (CIX)*

La solución acetónica, procedente de la reunión de los filtrados del compuesto anterior, que inicialmente eran de color amarillo, a las 48 horas de llevar a cabo la reacción adquirieron una fuerte coloración naranja. Al eliminar el disolvente a vacío a presión de 14 mm Hg y temperatura menor de 40°C se obtuvo un aceite residual rojo de gran consistencia y al que hubo que añadir unas gotas de etanol para provocar una precipitación parcial.

Se sometió de nuevo a vacío esta vez a presión de 2 mm Hg con intención de eliminar un posible exceso de isosafrol sin reaccionar, y efectivamente, se obtuvo así un residuo (A) de 14 gr de sólido amarillo con el siguiente punto de fusión: a 75°C contrae, a 95°C funde en una masa que se descompone a 130°C y que constituye aproximadamente el 66% del rendimiento global de la reacción.

Una parte de este sólido (4 gr) se cromatografió en columna sobre 200 gr de alúmina neutra Merck de actividad III, eluyendo con benceno. De las fracciones recogidas de 50 en 50 ml se hizo una selección mediante una cromatografía en capa fina (sobre gel de sílice eluyendo con una mezcla de benceno y un 15% de acetato de etilo). De las fracciones 6 a la 9, al eliminar el disolvente, se obtiene un sólido que por espacio de dos a tres minutos presenta una coloración fugaz verde esmeralda estabilizándose a continuación en un amarillo claro.

Este sólido cristaliza de cloroformo en prismas con punto de fusión 183-4°C. No se obtuvieron más de 0,3 gr.

Análisis.— Calculado para  $C_{20}H_{18}N_2O_5$  (366,4)

C - 65,56      H - 4,95      N - 7,65

Encontrado:

C - 66,58      H - 4,94      N - 8,87

Espectro IR (Fig. 26).— En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}} = 2970; 2890; 1663; 1648; 1639; 1628; 1600; 1500; 1482; 1467; 1444; 1410; 1380; 1375; 1332; 1306; 1260; 1210; 1175; 1134; 1112; 1095; 1083; 1032; 930; 878; 853; 805; 790$  y  $700 \text{ cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (Fig. 54).— En deuterocloroformo:  $\tau = 1,54$  (m, 2H, aromáticos en orto a CO); 2,1 (m, 2H, aromáticos en meta a CO); 2,23 (s, 1H, aromático en orto a N-CO); 4,35 (cuartete desdoblado, 1H, -CH-N); 5,72 (d, 1H, -CH-O acoplado al cuartete anterior); 6,48 (c, 2H, -CH<sub>2</sub>-O de etilo); 8,93 (t, 3H, CH<sub>3</sub>- de etilo); 8,8 (d, 3H, CH<sub>3</sub>-CH) ppm.

*Aislamiento de los productos de p.f.: 296-305° y 117-124°C*

Otra parte del sólido residual A, se cromatografió sobre alúmina en análogas condiciones a las indicadas, pero eluyendo con mezclas de cloroformo-acetona al 50% en lugar de benceno puro. De las fracciones cen

trales recogidas, se aisló un sólido amarillo claro de punto de fusión 117-124°C y cuya cromatografía, en capa fina, reveló la presencia de impurezas de las que fue imposible liberarlo ya por recristalización, ya por sucesivas cromatografías. El compuesto resultó sumamente inestable, reaccionando o transformándose según el tratamiento a que se le sometiese. Con metanol, por ejemplo, adquirió instantáneamente color naranja y el punto de fusión bajó a 75-76°C. Su transformación en el compuesto CX se indica más adelante.

Por otra parte, en todas las fracciones de esta segunda cromatografía, incluyendo aquellas de las que se aisló el sólido de punto de fusión 117-124°C, a las 48 ó 50 horas se formó un precipitado blanco que se aisló por filtración lavándolo con acetato de etilo. Este sólido aue seco tiene un punto de fusión 296-305°C no pudo recristalizarse.

Espectro IR.- En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}} = 3420$ ; 3250; 2700; 1660; 1640; 1630; 1610; 1585; 1560; 1500; 1480; 1440; 1330; 1306; 1260; 1242; 1200; 1170; 1125; 1092; 1040; 1023; 934; 780; 698 y 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN.- En piridina:  $\tau = 1-3$  (opaco); 3,5 (m, 1H); 3,84 (s, 2H,  $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{O}-$ ); 4,2 (m, 1H); 7,5 (s, impurezas de acetona); 8,0 (m); 8,6 (d) ppm.

2-[2-etoxi-2-(3,4-metilendioxi-fenil)-1-metil-etil]-4-hidroxi-ftalacín-1 ona (CX)

1 gr del sólido aislado como se indicó anteriormente de punto de fusión 117-124°C se suspendió en una solución de 50 ml de etanol y 1 gr de sulfúrico concentrado, manteniéndolo a reflujo durante cinco horas y media. Al calentar se disolvió por completo el sólido, y cuando el reflujo se dio por terminado no se formó ningún precipitado al enfriar la solución. Sólo había pequeñas impurezas que se separaron por filtración.

A continuación se neutralizó la solución con NaOH al 10% y justo al llegar a pH = 7, el color amarillo inicial viró a un rojo sangre. Se hicieron numerosas extracciones con distintos tipos de disolventes orgánicos (éter,  $\text{C}_6\text{H}_6$ ,  $\text{Cl}_3\text{CH}$ ,  $\text{Cl}_2\text{CH}_2$ , AcEt etc) sin que se llegase a resultados positivos.

Se intentó cromatografiar la solución en columna sobre alúmina eluyendo con agua sin llegar tampoco a ningún resultado eficaz.

Entonces la solución acuosa roja de pH = 7 volvió a acidularse con ClH al 10%. A pH = 2 exactamente viró de nuevo el color precipitando simultáneamente un sólido amarillo que filtrado y seco pesó 0,2 gr. Presentó un punto de fusión neto a 97-8°C fundiendo en un líquido color rojo.

Análisis.- Calculado para  $C_{20}H_{20}N_2O_5$  (368,4)

C - 65,21      H - 5,47      N - 7,61

Encontrado:

C - 63,32      H - 5,25      N - 7,74

Espectro IR (Fig. 27).- En pastilla de bromuro potásico:

- 3200 - 2500; 1640; 1615; 1570 (ancha); 1485; 1440; 1380; 1345; 1322; 1280; 1240; 1120; 1092; 1038; 835; 810; 780; 732; 690  $cm^{-1}$ .

Espectro RMN (Fig. 55).- En cloroformo denterado:  $\tau = 1,6$  (m,

2H, aromáticos en orto a CO); 2,1 (m, 2H, aromáticos en meta a CO); 3,0 y 3,15 (2s, 3H, aromáticos en orto y meta a O-CH<sub>2</sub>-O); 4,0 (s, 2H, O-CH<sub>2</sub>-O); 4,6 (m, 1H, -CH-N); 5,3 (d, 1H, -CH-O); 6,55 (c, 2H, -CH<sub>2</sub>- de etilo); 8,63 (t, 3H, de CH<sub>3</sub>-CH<sub>2</sub>); 8,92 (2c, 3H, -CH<sub>3</sub>)ppm.

Espectro de masas (Fig. 65).- m/e = 368 (1), 323 (11), 322

(39), 190 (3), 189 (9), 139 (31), 175 (6), 174 (8), 162 (13), 161 (14), 160 (100), 151 (11).

#### *Otros ensayos con isosafrol y 1,4 ftalacindiona*

Se repitió la reacción, oxidando la sal potásica de la hidracida ftálica en idénticas cantidades y condiciones a las utilizadas en el primer ensayo, cuidando especialmente en la posterior reacción de cicloadición, de no añadir un exceso de isosafrol. En estas condiciones la duración del complejo morado-negro intermedio en la cicloadición es mucho mayor. Se mantiene por espacio de dos horas, al cabo de las cuales evolucionó rápidamente a marrón, produciéndose simultáneamente un aumento sensible de la temperatura de reacción y a la media hora de iniciar se este cambio, el color se estabilizó definitivamente, adquiriendo tonalidad rojo naranja.



Terminada la reacción, la solución se abandonó hasta alcanzar la temperatura ambiente.

Entonces se observó la presencia en el seno de la solución de cristales amarillos bien formados que se aislaron por filtración en cantidades de 0,6 gr y punto de fusión 228-230°C.

Se trata de un compuesto insoluble en acetona, benceno, acetato de etilo, etc. Es soluble en cloroformo caliente pero no cristaliza después. Con metanol se transforma en un sólido que funde alrededor de 150°C.

En vista del fracaso en los diversos intentos de recristalización de este producto, se procedió al análisis directo de los cristales aislados en la reacción. Según se discute en la parte teórica, este compuesto debe ser CVIII.

Análisis. - Calculado para  $C_{18}H_{16}N_2O_5$  (340,3)

C - 63,52      H - 4,73      N - 8,23

Encontrado:

C - 62,27      H - 4,42      N - 8,54

Espectro IR (Fig. 24). - En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}} = 3400$ ; 3100 - 2700 (ancha de OH enólico); 2020; 1865; 1708; 1645; 1600; 1550; 1515; 1500; 1490; 1445; 1430; 1392; 1310; 1250; 1178; 1135; 1100; 1080; 1040; 935; 890; 850; 810; 800; 790; 780; 735; 695; 680; y 640  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN (Fig. 53). - En ácido trifluoroacético:  $\tau = 1,0 - 1,5$  (m, 4H, aromáticos); 2,75 (s, 3H, aromáticos); 3,80 (s, 1H, PH-CH-O); 4,60 (m, 1H, -CH-N); 7,6 (impureza, acetona); 8,0 (d, 3H,  $\text{CH}_3$ ) ppm.

El filtrado de color rojo obtenido una vez separados los cristales de CVIII, se concentró a vacío (14 mm Hg), hasta eliminación total de la acetona, y el residuo, disuelto en 180 ml de dioxano, se puso en un aparato adecuado para su hidrogenación sobre 2,5 gr de paladio, sobre carbón activo. Se pasó una corriente de hidrógeno durante 48 horas agitando, al cabo de las cuales la solución amarilla no absorbió más hidrógeno (600 ml), lo que resulta insuficiente para hidrogenar un doble enlace.

Una vez filtrado el catalizador y eliminado el dioxano a vacío, se obtuvo un residuo que seco pesó 12 gr de un sólido amarillo de punto de fusión 56-58°C.

Con 5 gr del sólido anterior se hizo una cromatografía en columna sobre 200 gr de alúmina neutra de actividad IV (6% de agua) suspendida en cloroformo, eluyendo a continuación con mezclas de cloroformo-acetona gradualmente enriquecidas en éste último disolvente.

De las nueve primeras fracciones recogidas de 50 en 50 ml de color verde, al eliminar el disolvente a vacío, se aisló un sólido amarillo impuro que se trató de dos formas distintas.

Las fracciones 3 y 4 disueltas en unos mililitros de cloroformo, se trataron con unas gotas de metanol, precipitando un sólido blanco de punto de fusión 264-268°C.

Análisis.- Encontrado:

C - 63,26      H - 4,54      N - 7,83

Espectro IR.- En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}} = 3068$ ; 2980; 2960; 2930; 2890; 2770; 1850; 1660; 1615; 1590; 1500; 1485; 1440; 1390; 1350; 1320; 1240; 1200; 1168; 1132; 1090; 1035; 1020; 968; 930; 920; 895; 860; 808; 788; 774; 733; 690  $\text{cm}^{-1}$ .

Espectro RMN.- En cloroformo denterado:  $\tau = 1,4 - 2,2$  (m, aromáticos); 2,55 - 2,85 (m, H aromáticos); 3,27 (d); 3,95 (m); 4,08 (s); 8,28 (m) ppm.

De las fracciones 5-10 al eliminar el disolvente a vacío se obtuvo un residuo viscoso que tratado con unas gotas de ciclohexano originó la precipitación de un sólido de punto de fusión inicial 96°C, pero que al recrystalizarlo de una mezcla de benceno ciclohexano estabiliza su punto de fusión a 215-220°C. con descomposición.

Análisis.- Encontrado:

C - 64,76      H - 4,64      N - 7,09

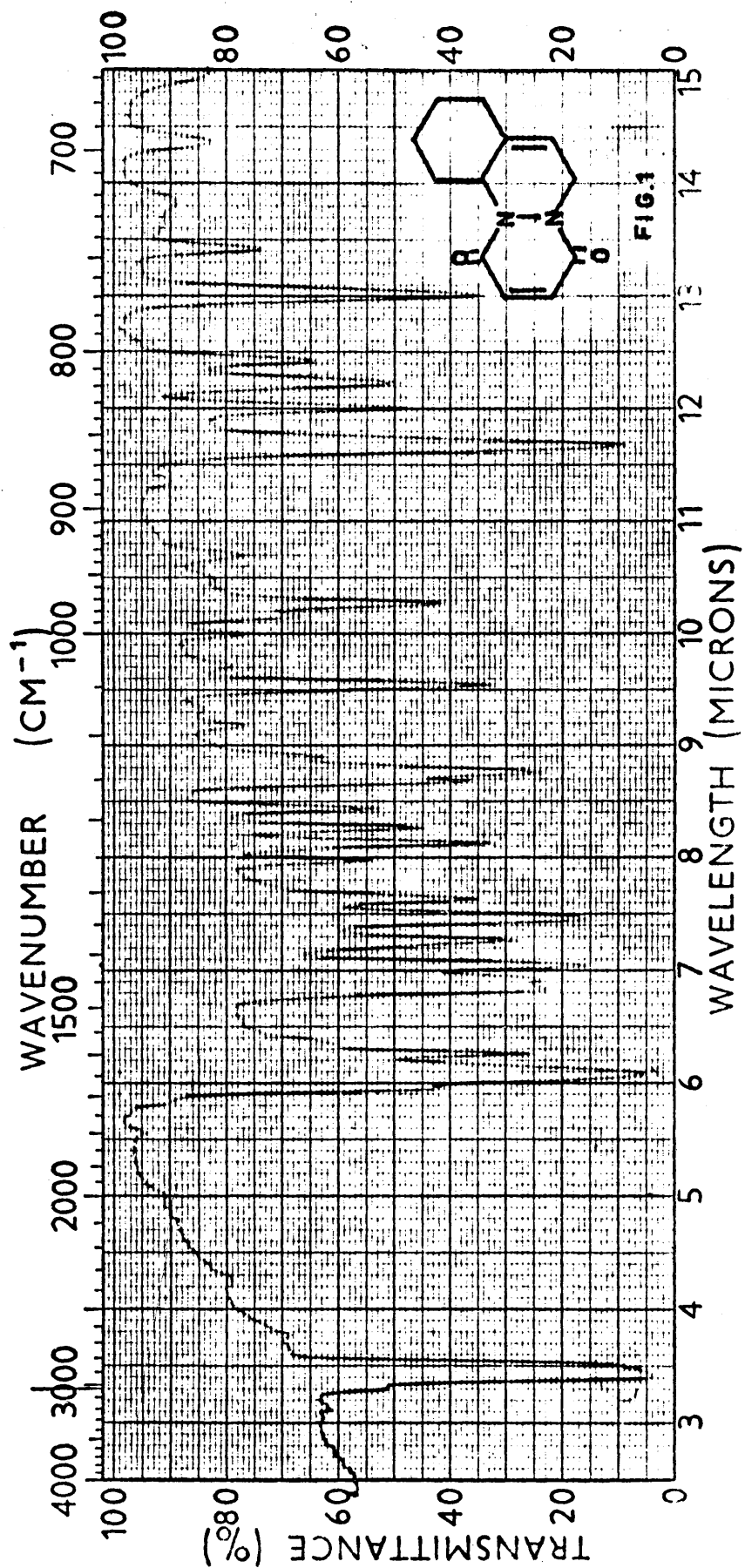
Espectro IR.- En pastilla de bromuro potásico:  $\nu_{\text{máx}} = 3068$ ; 2960; 2930; 2890; 2770; 1850; 1765; 1750; 1725; 1655; 1615; 1590; 1560; 1500; 1484; 1440; 1385 (ancha); 1350; 1320; 1308; 1272; 1240; 1200; 1168; 1132; 1092; 1035; 920; 900; 860; 788; 775; 735; 715; 690  $\text{cm}^{-1}$ .

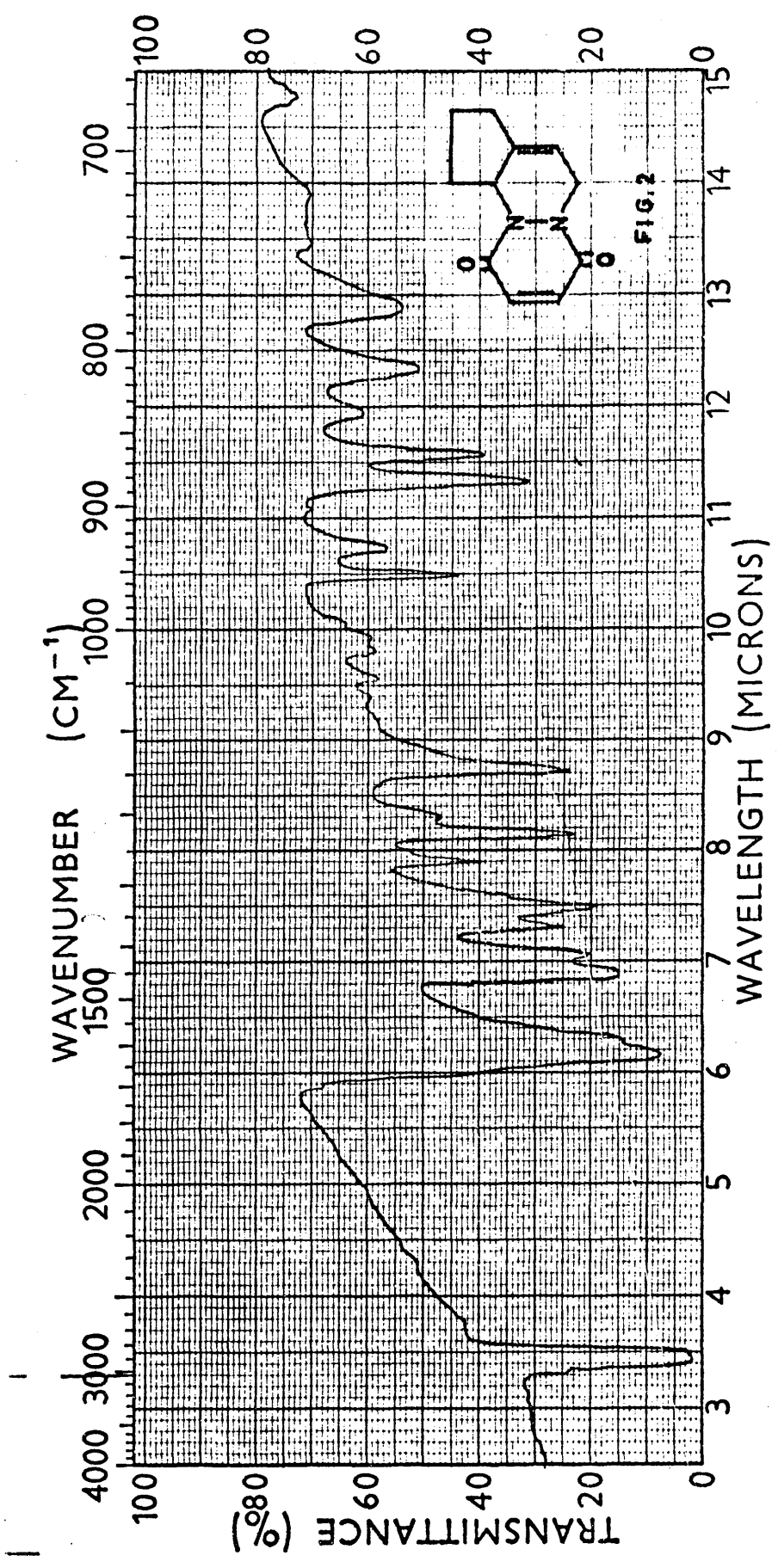
Espectro RMN.- En cloroformo denterado:  $\tau = 1,4 - 2,4$  (m); 2,4 - 3,6 (m); 3,6 - 4,2 (m); 7,1 - 9,2 (m) ppm.

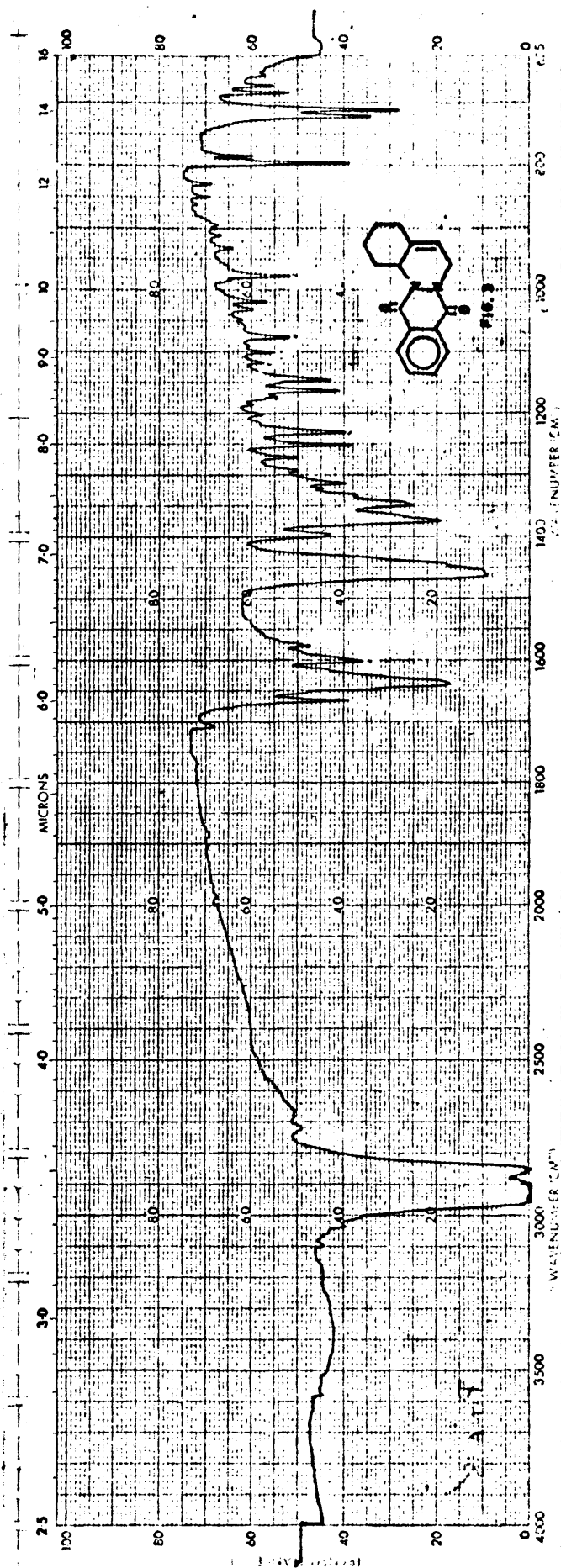


ESPECTROS

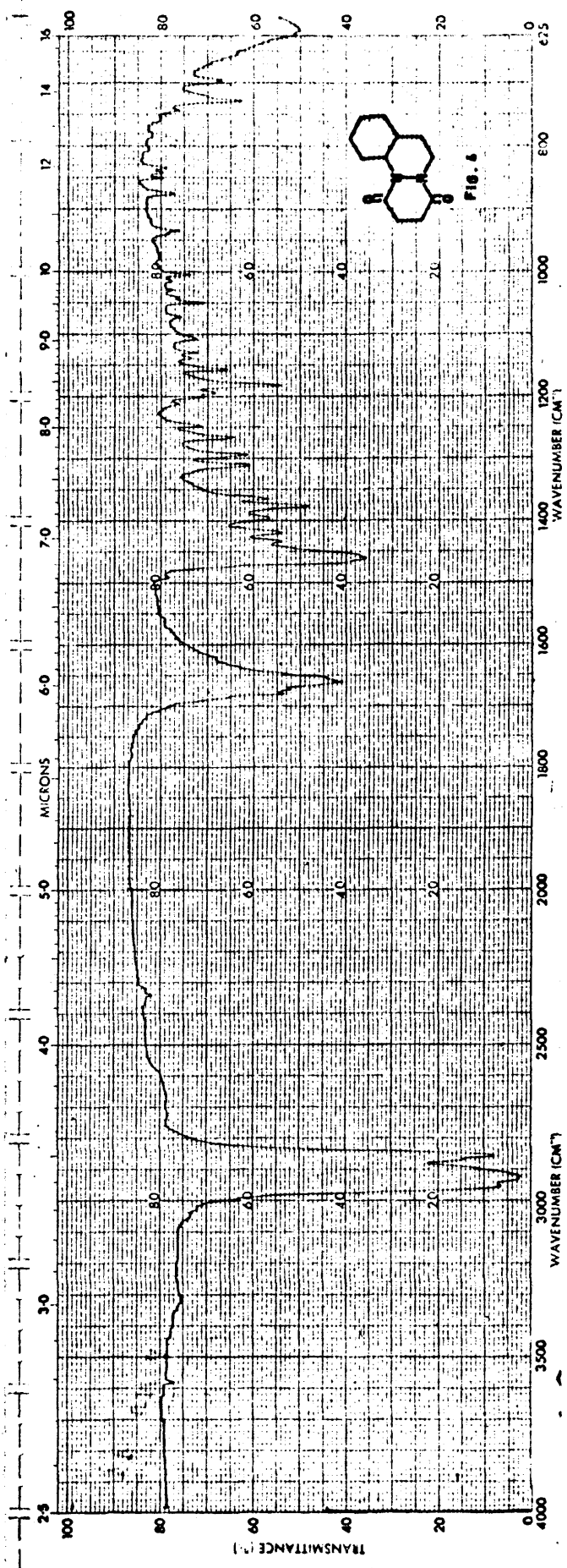


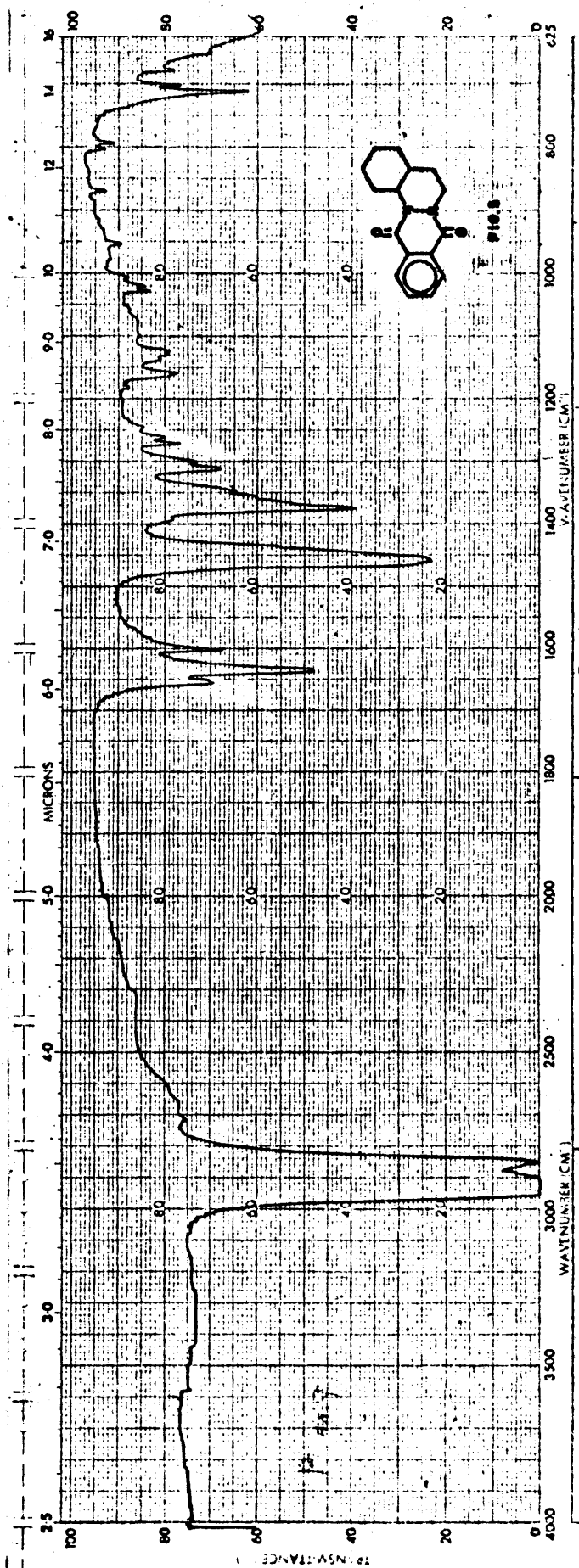


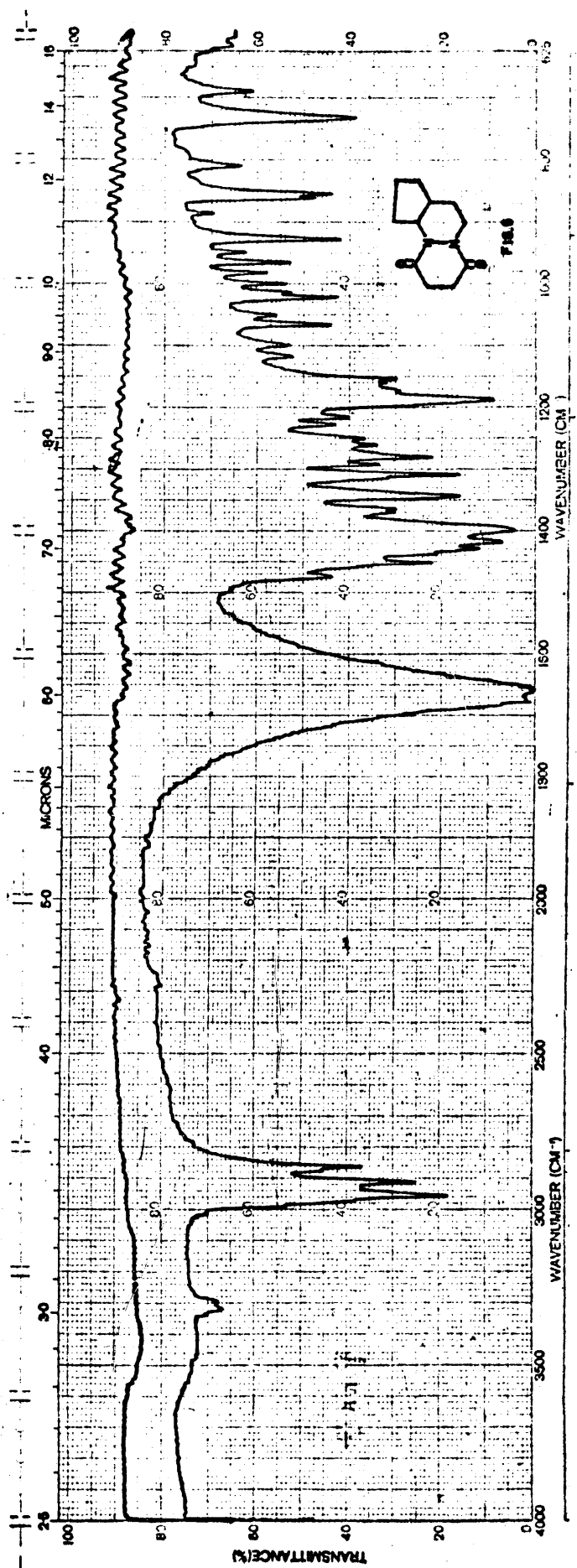


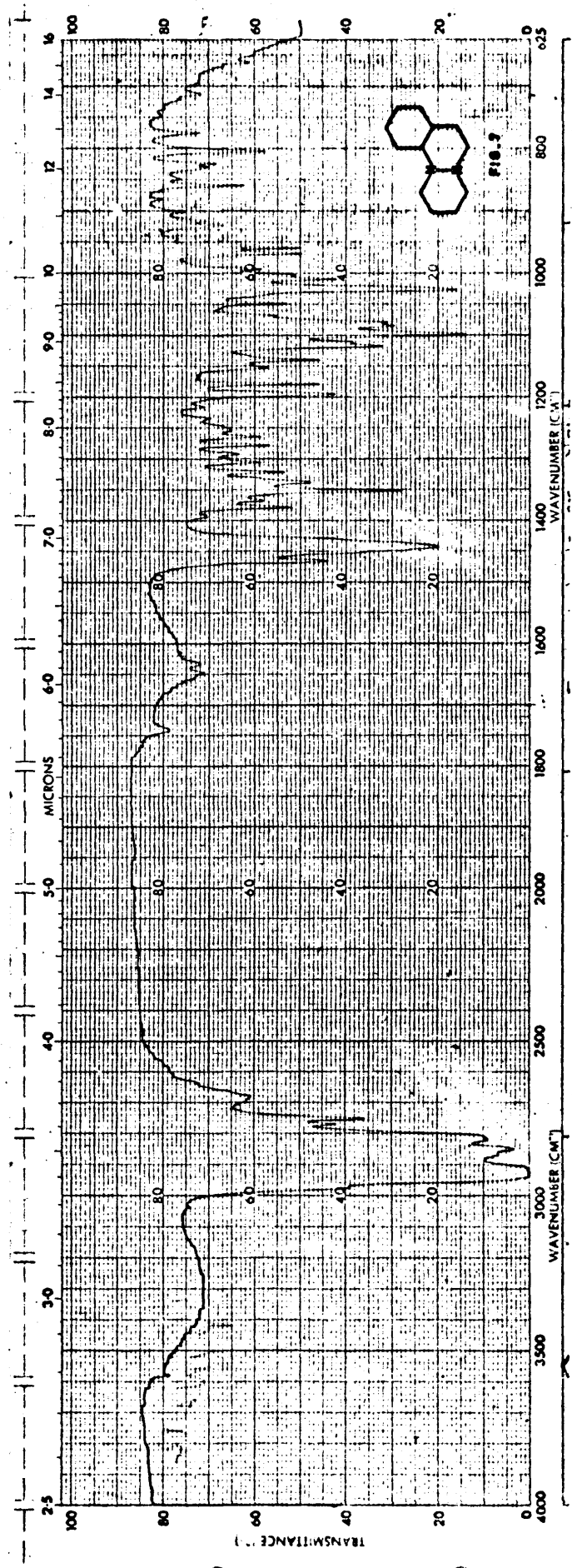


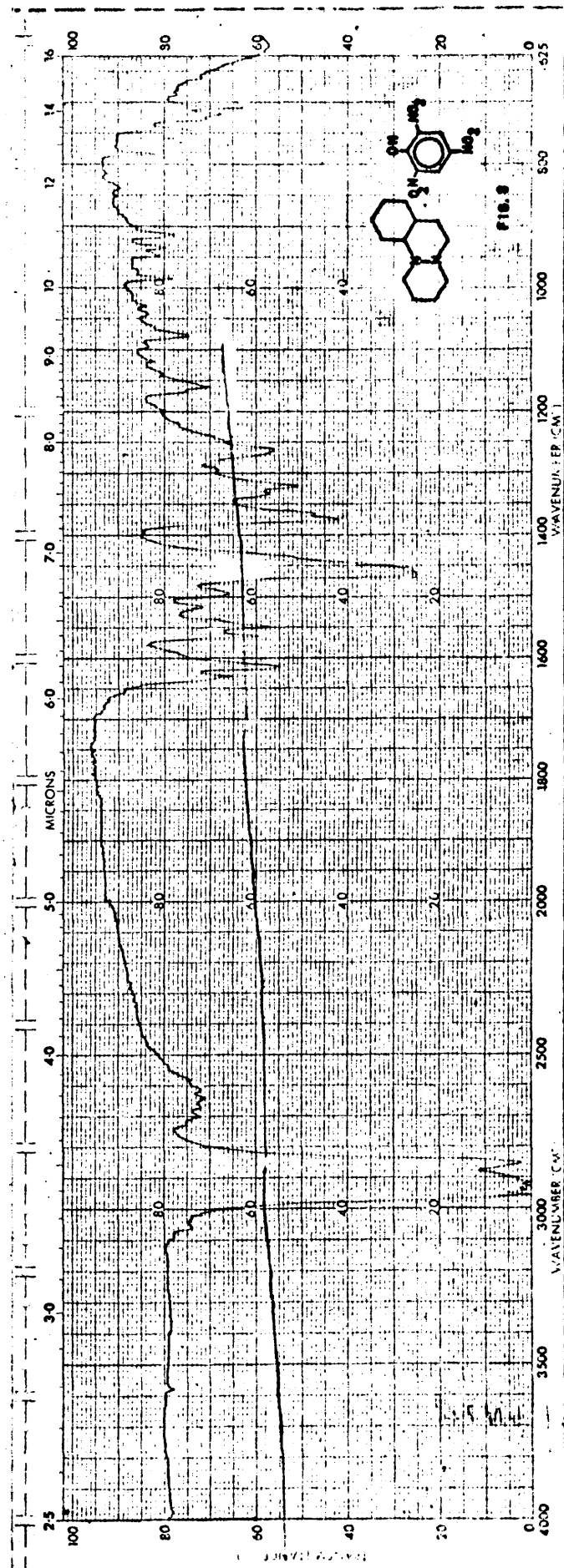


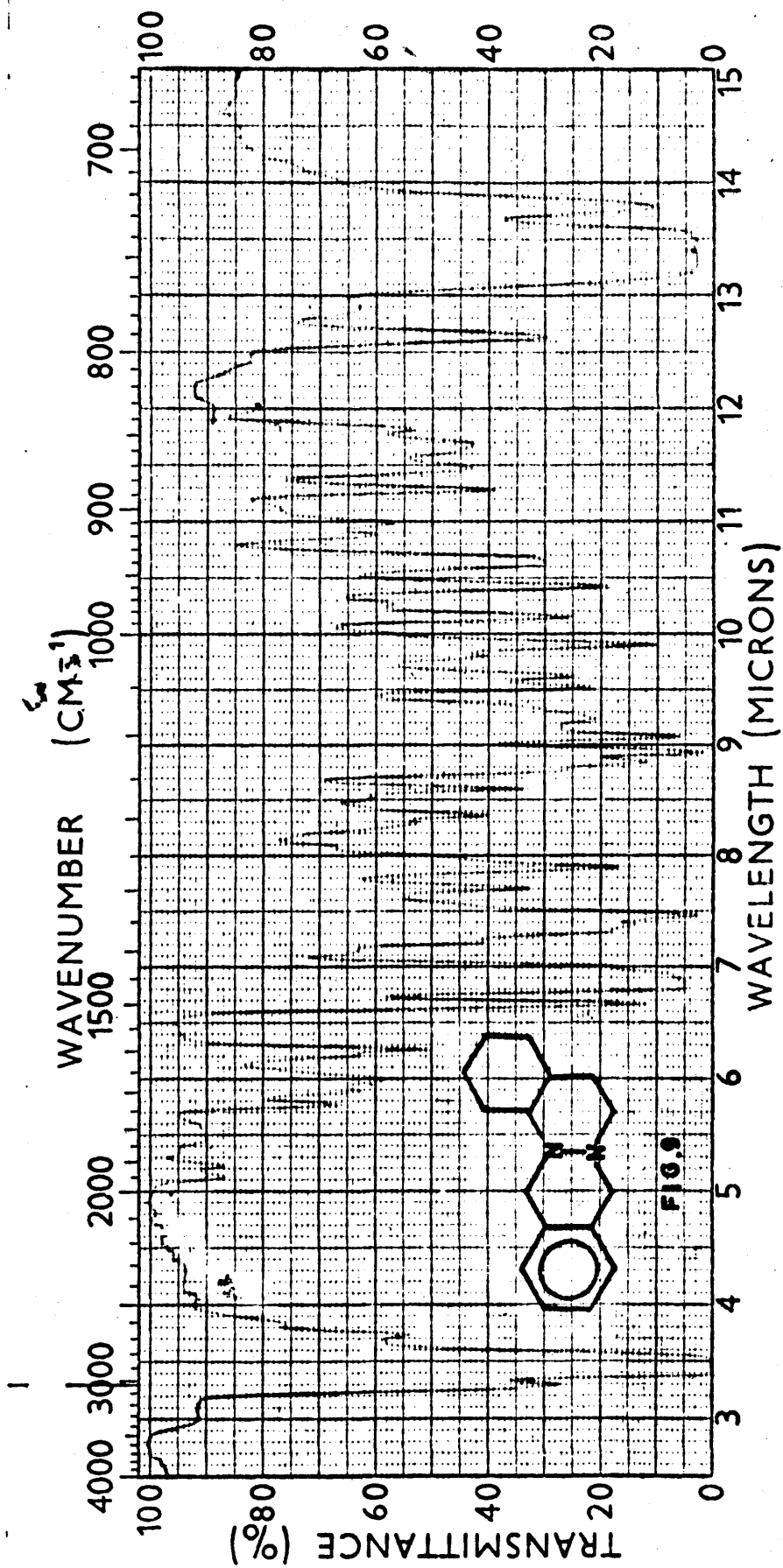


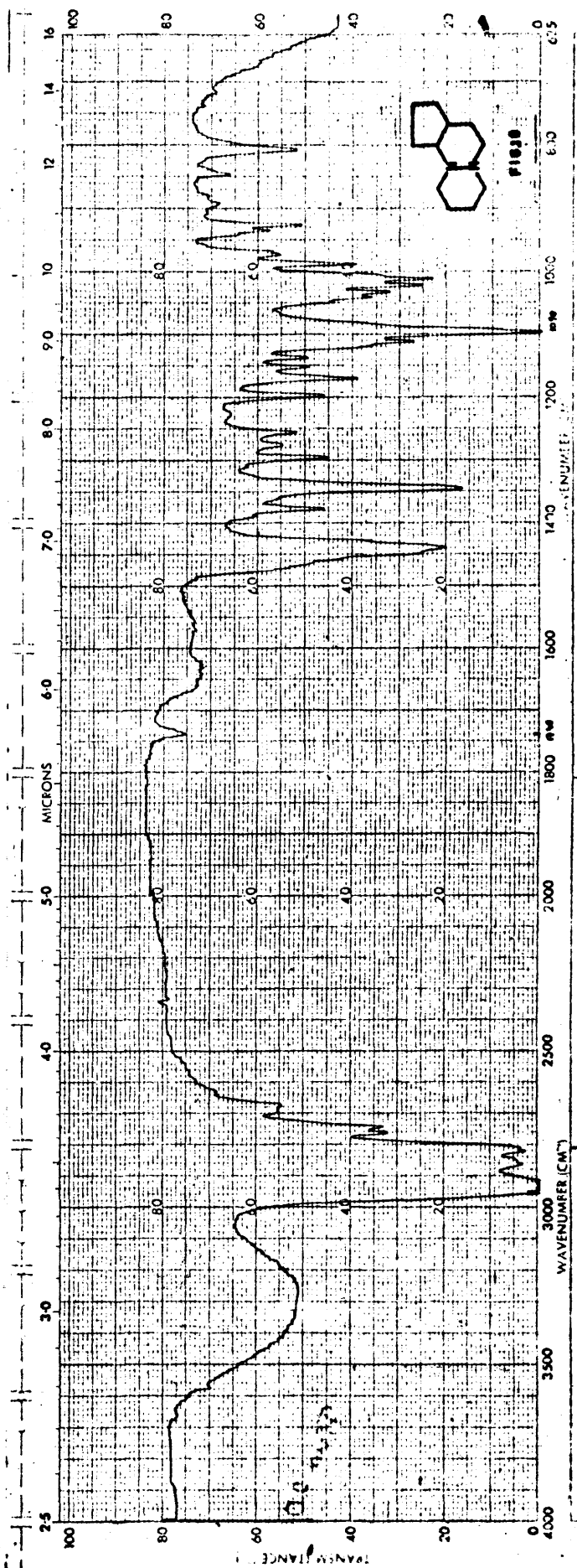


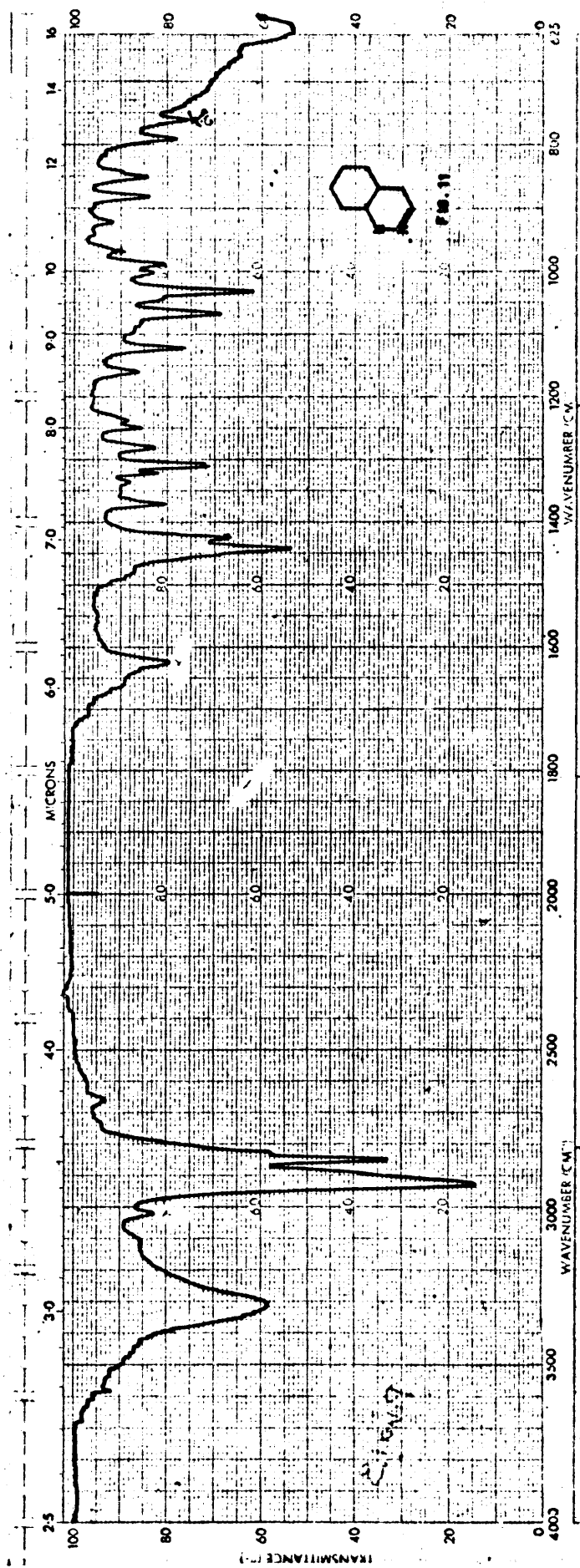




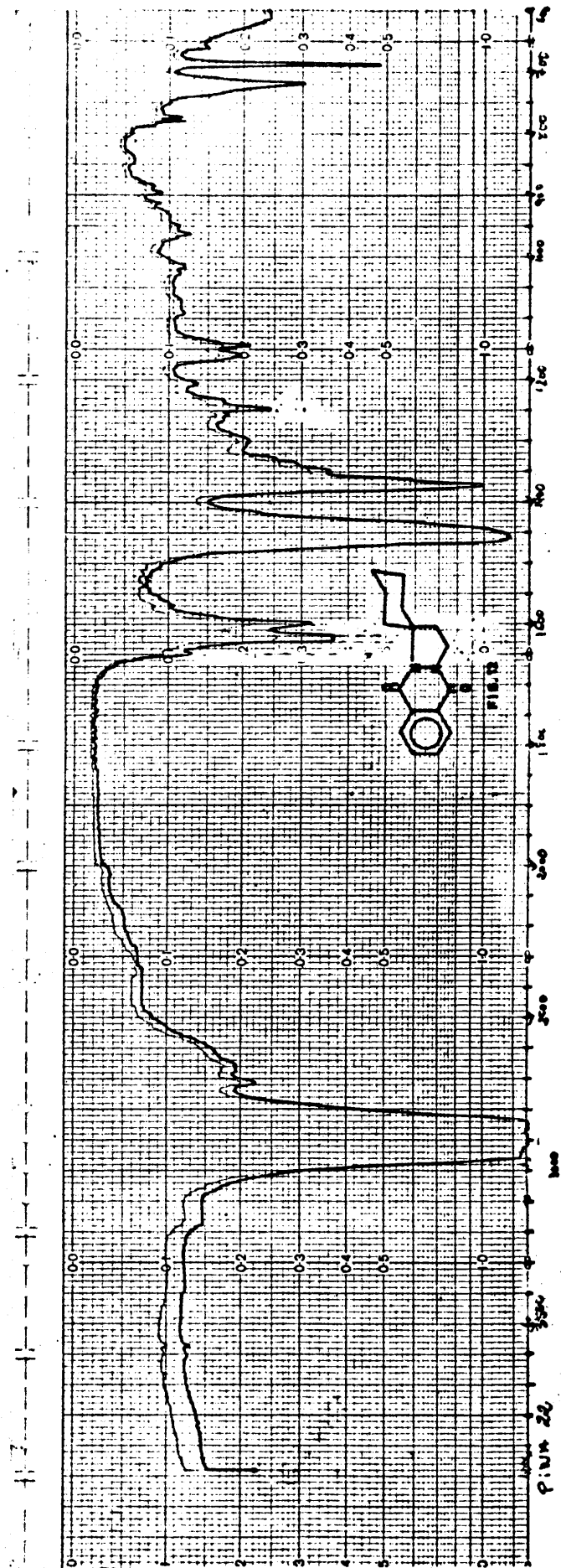


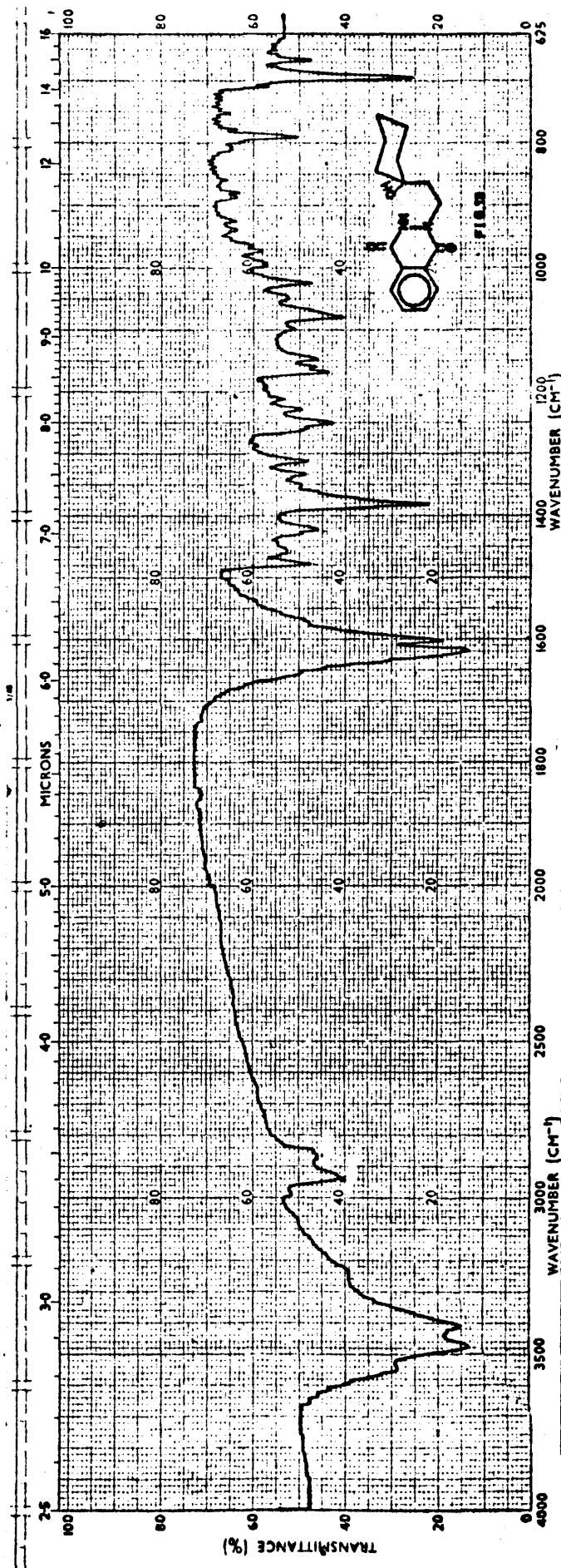


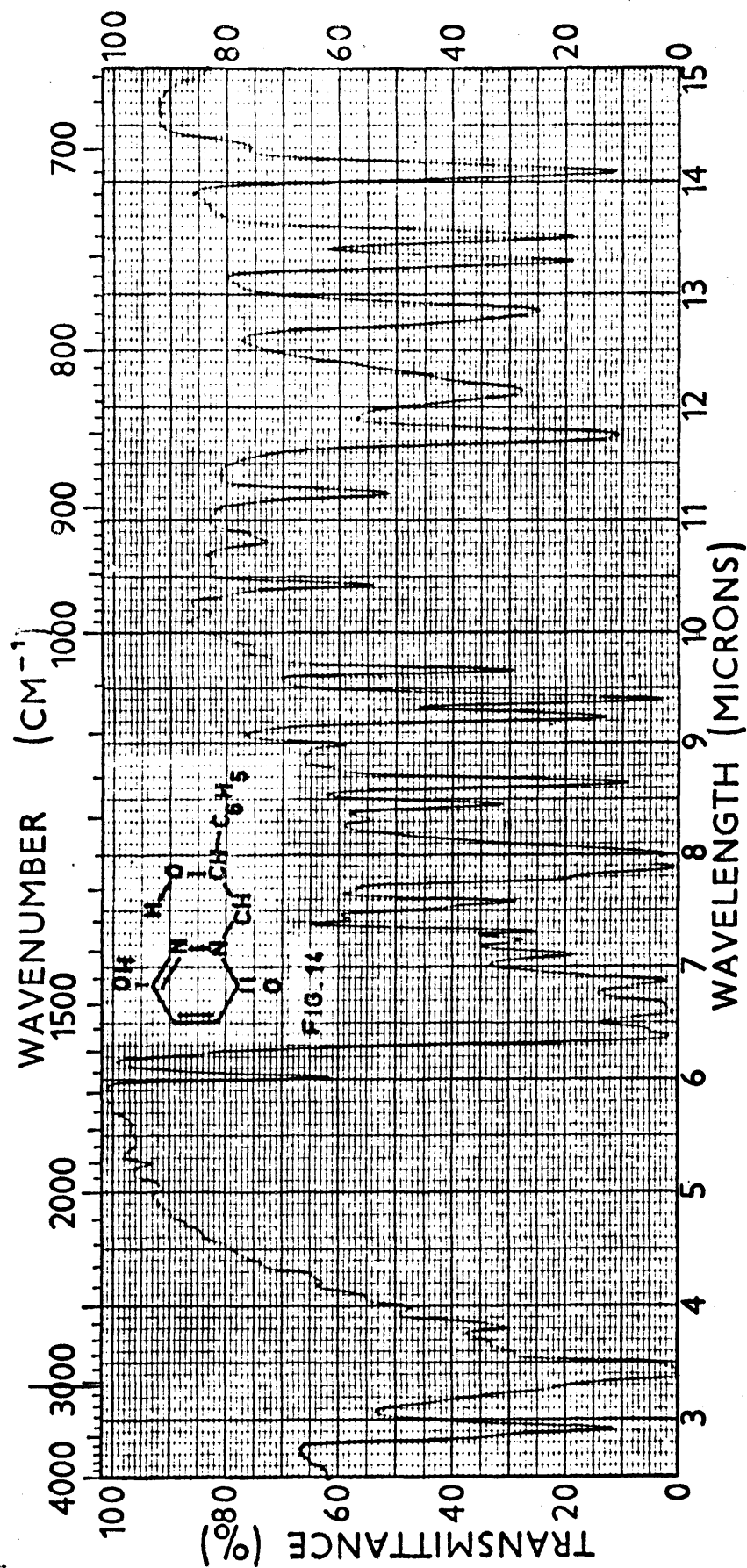


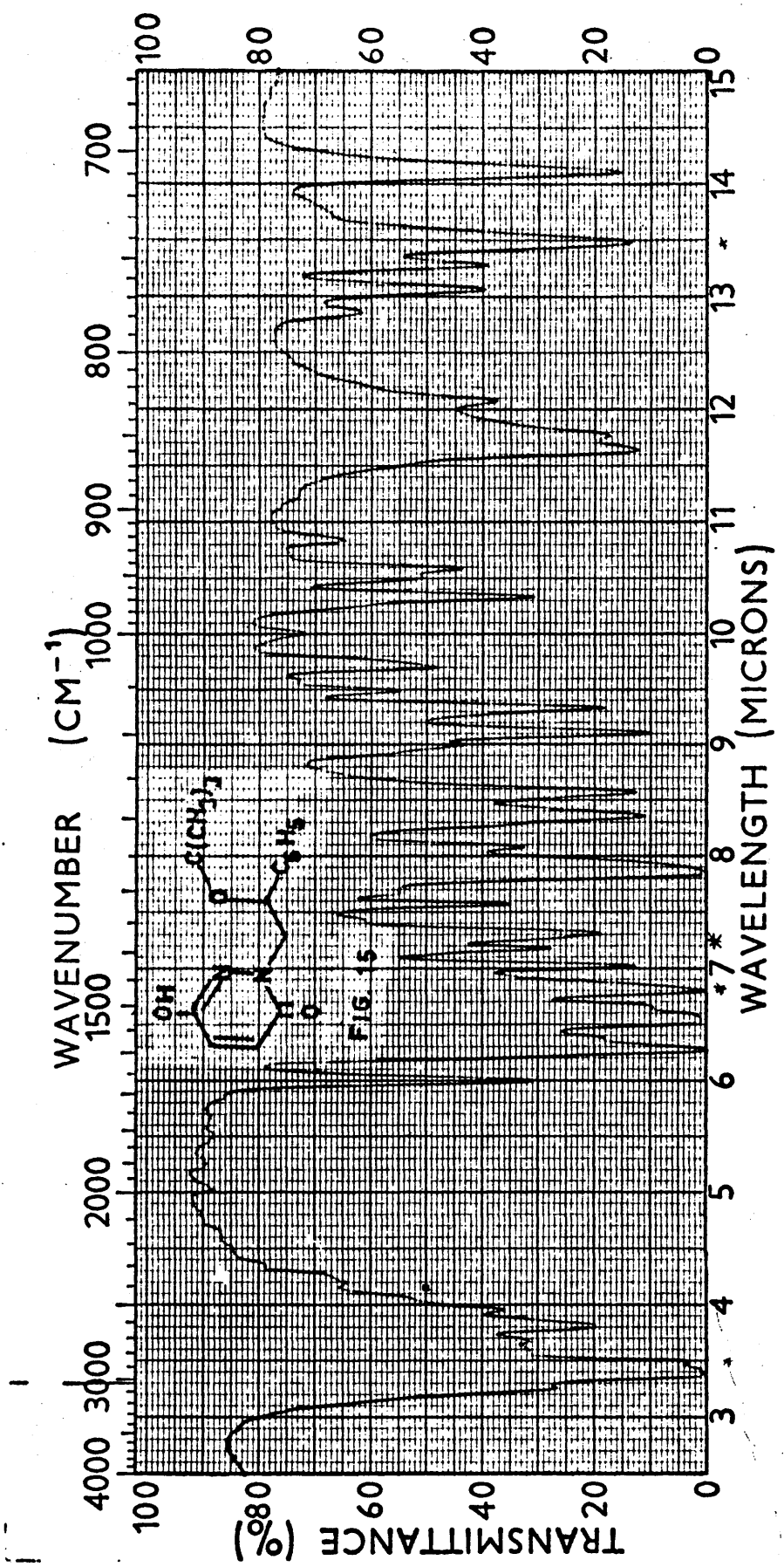


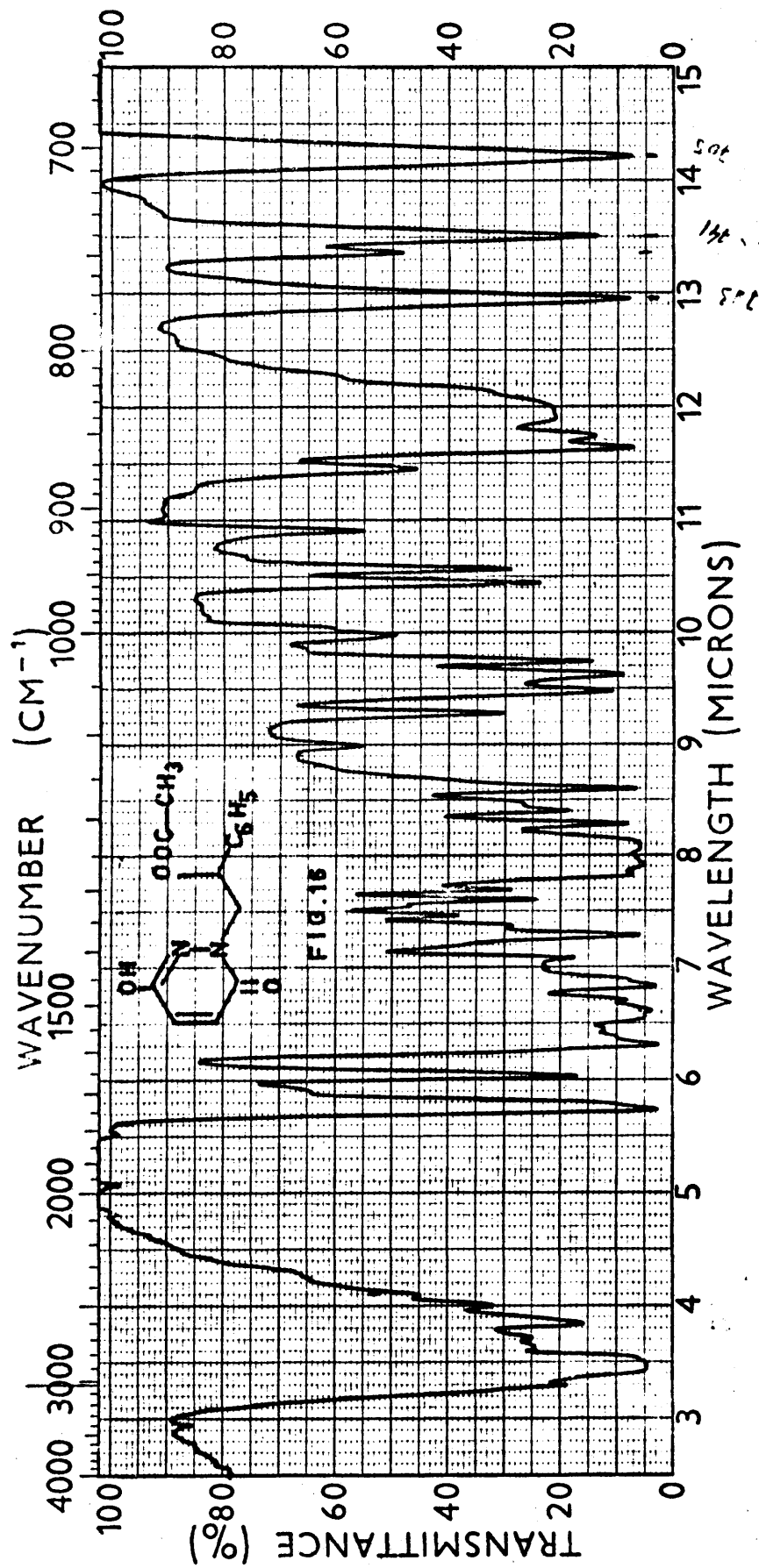


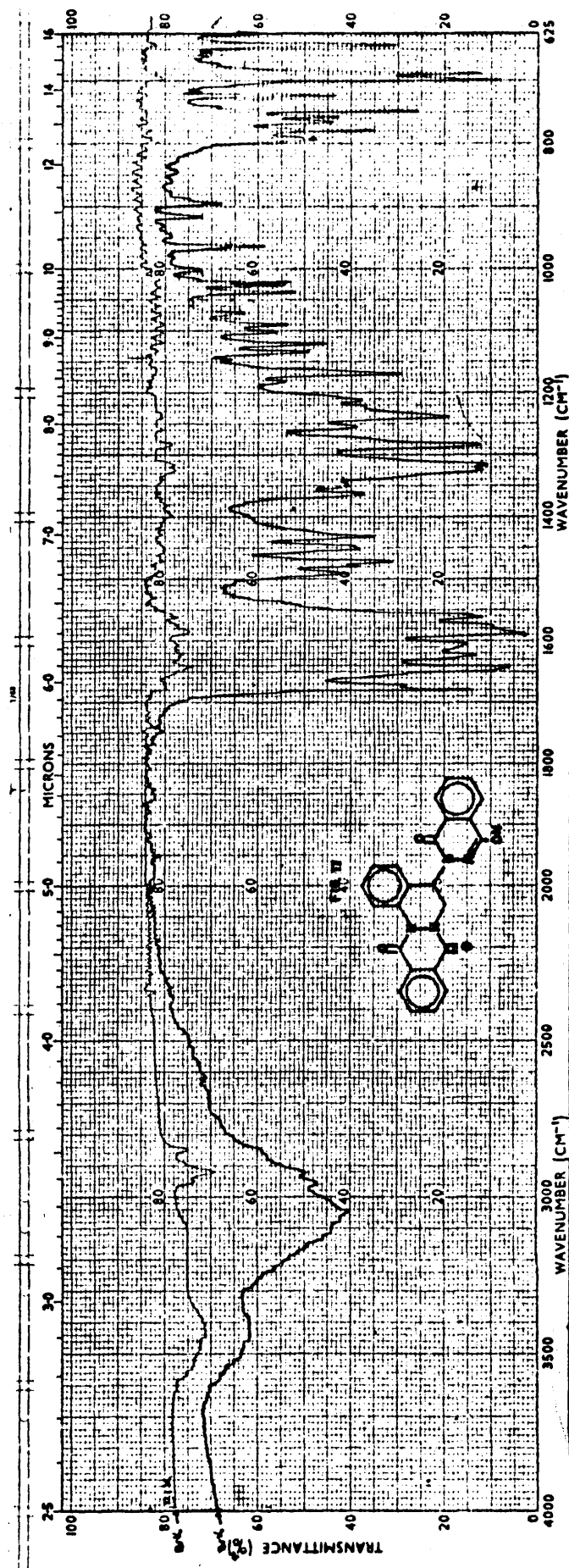


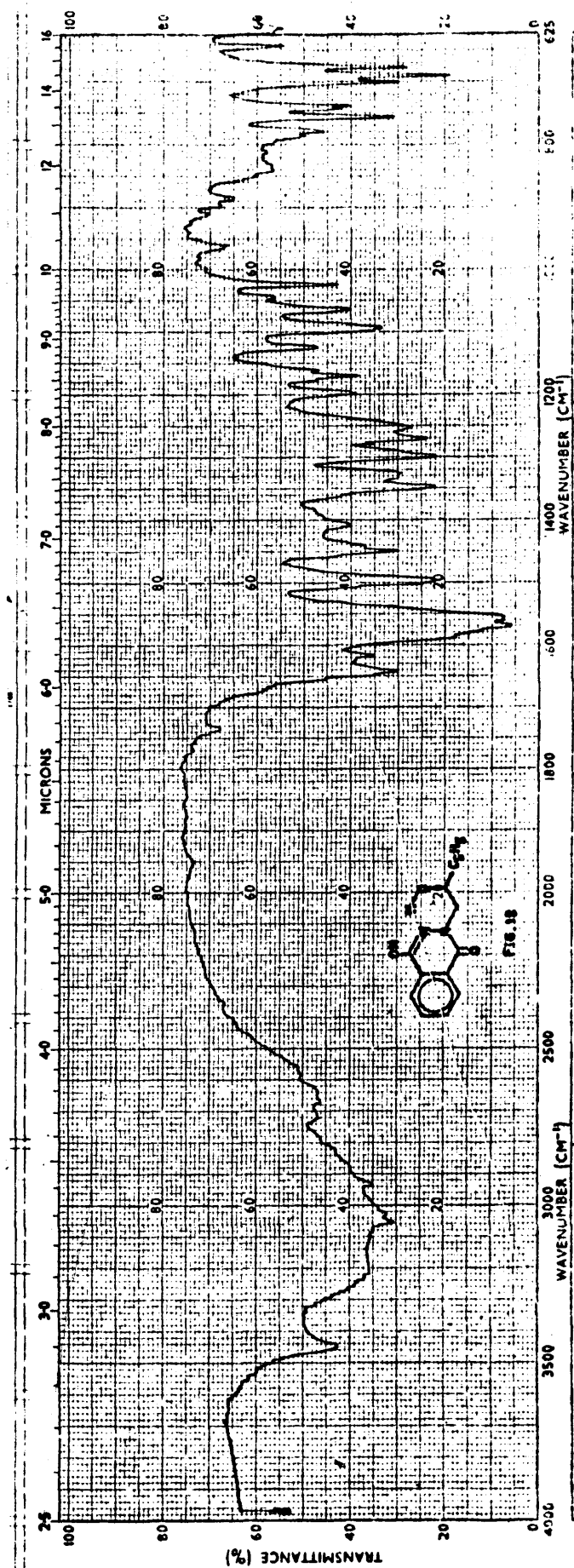


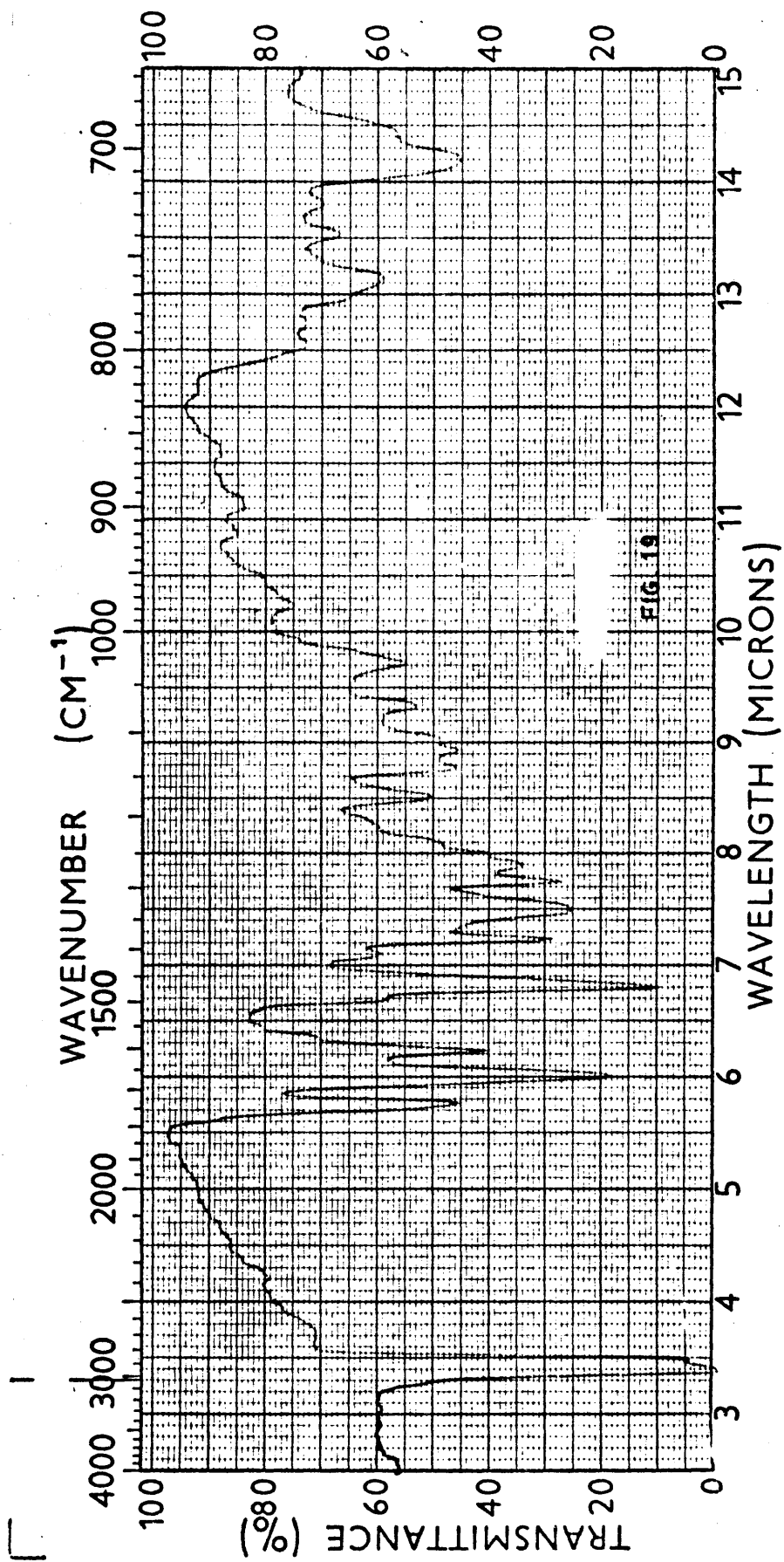




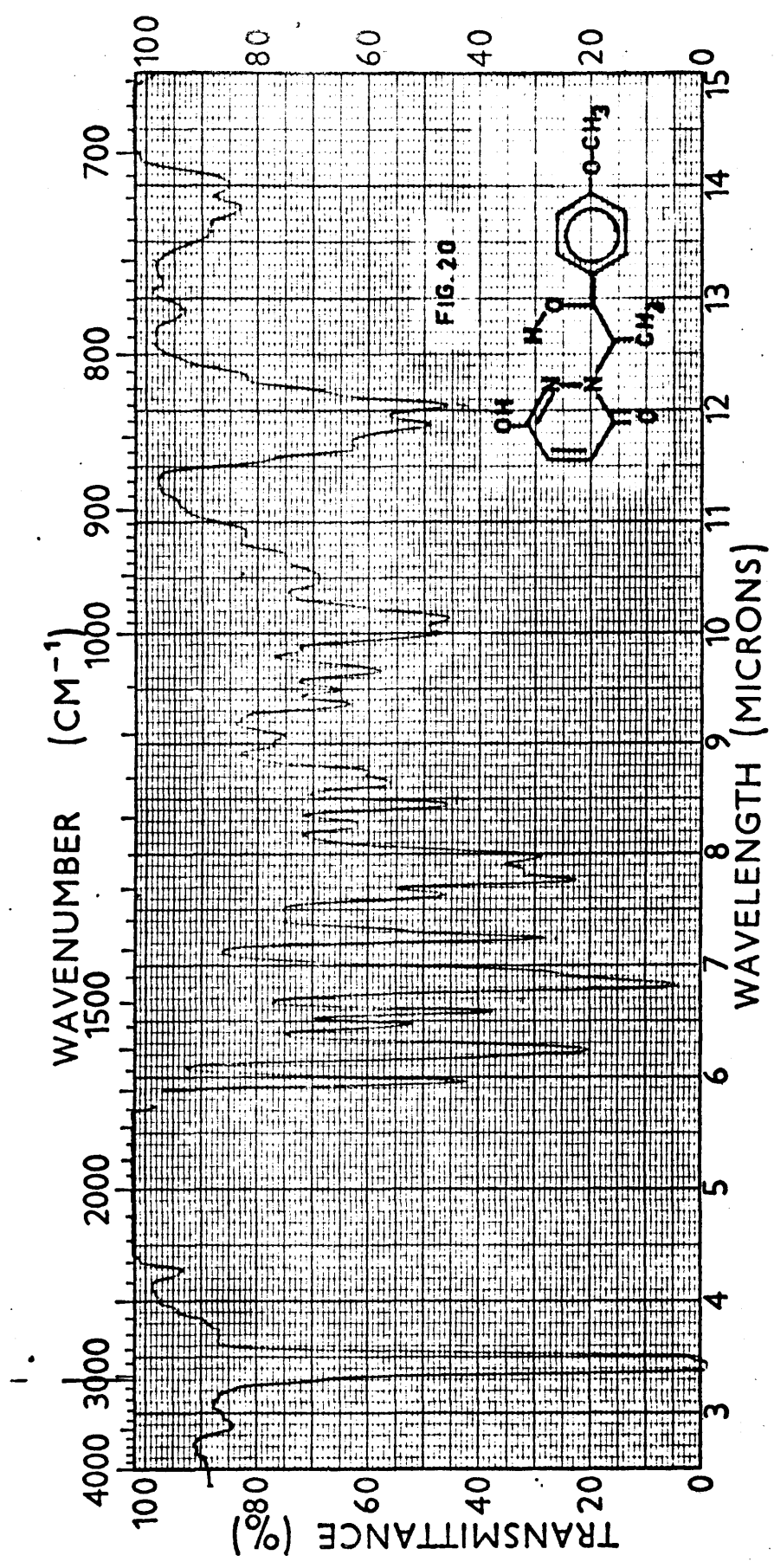


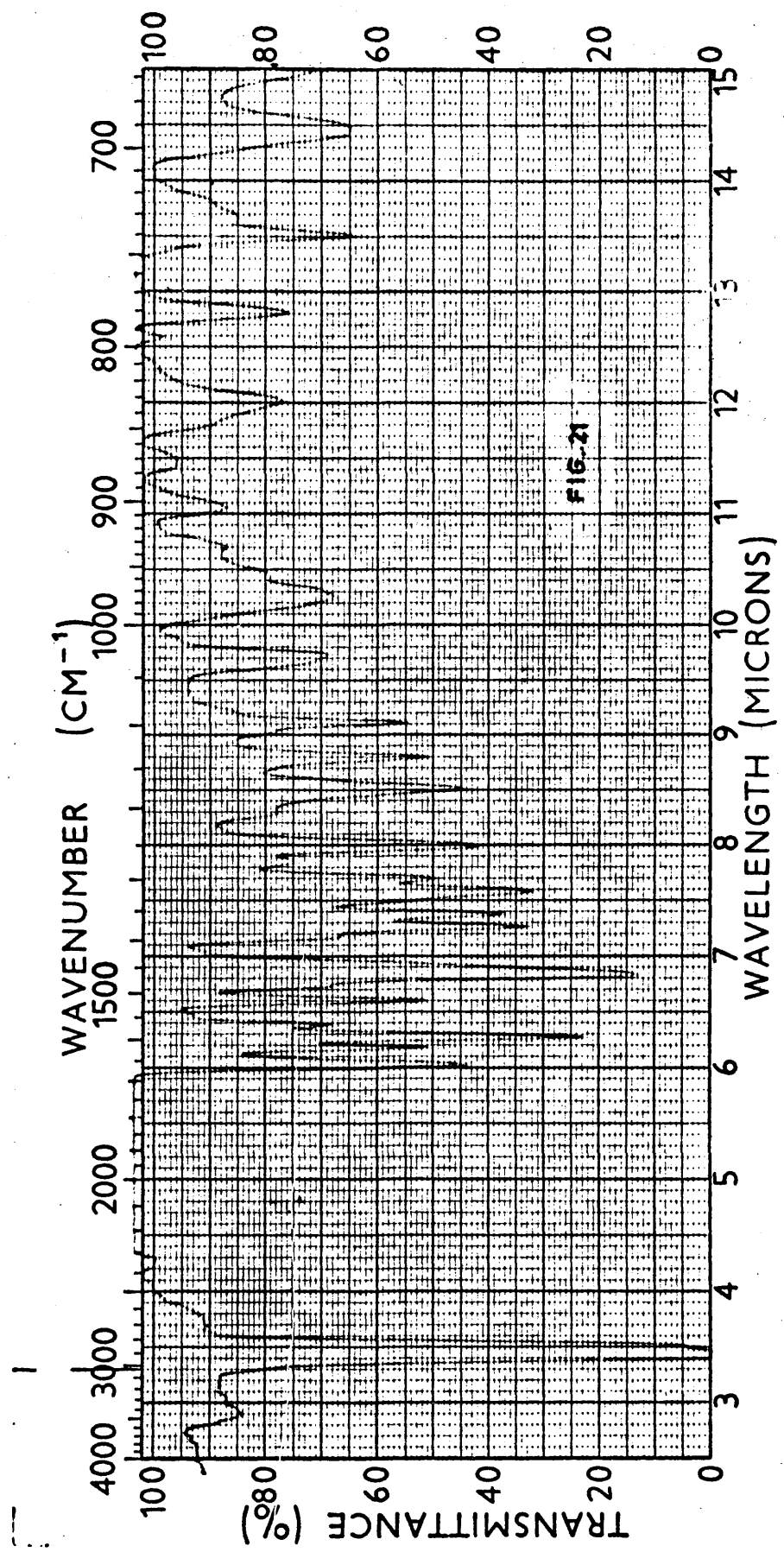


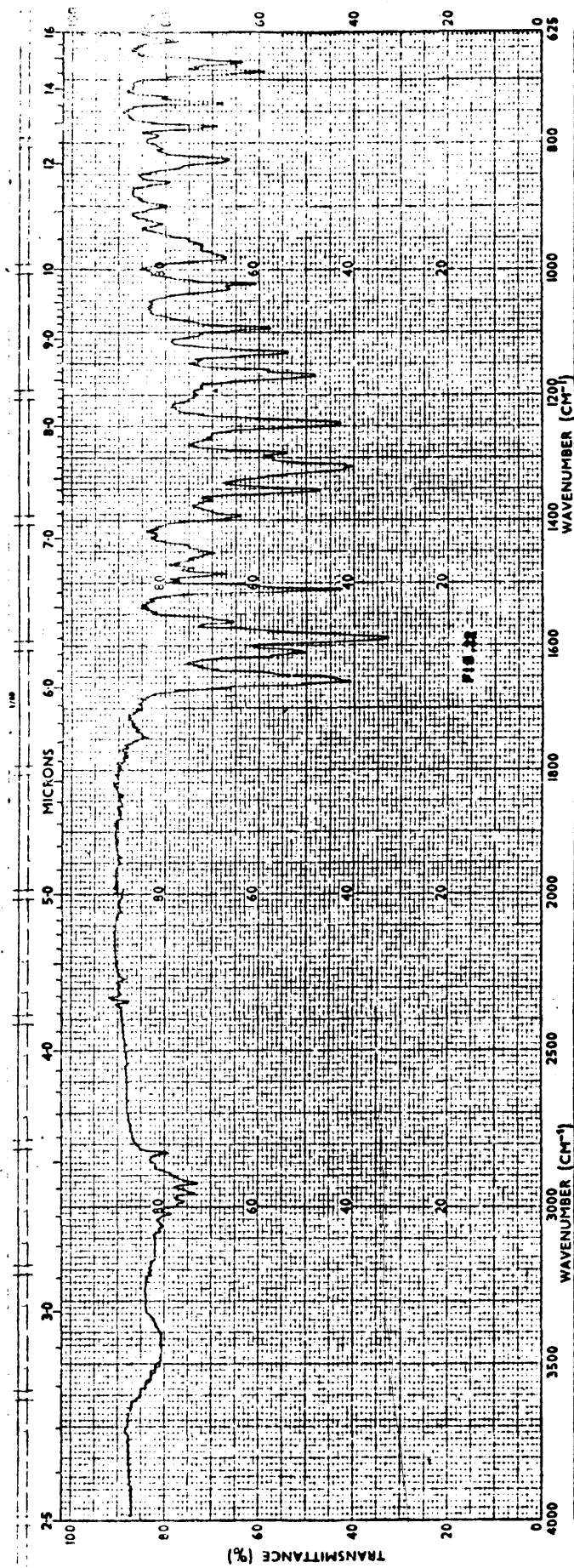


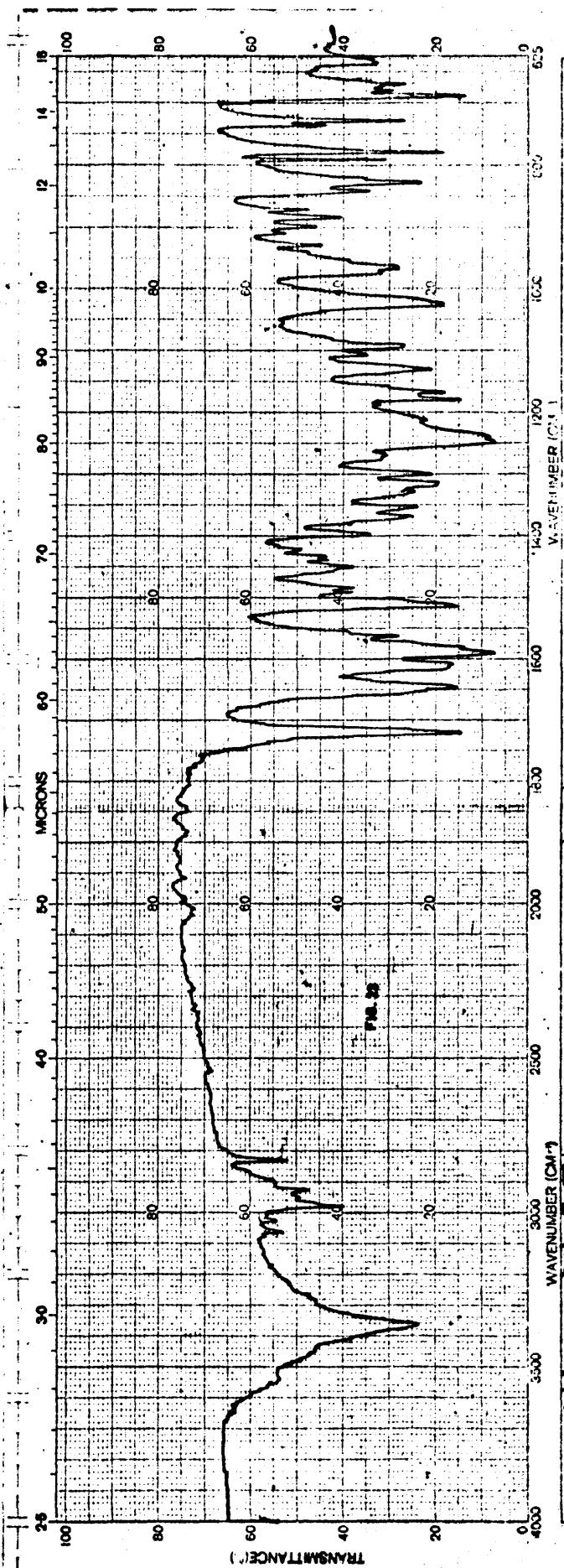


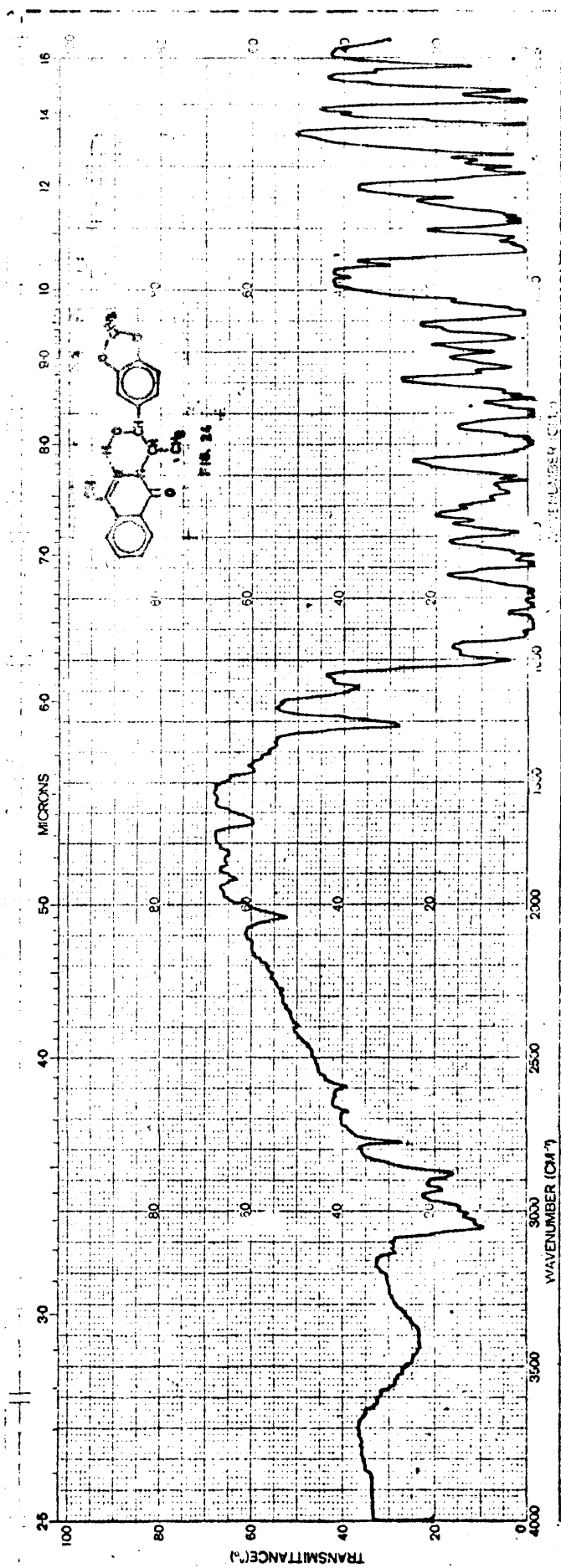


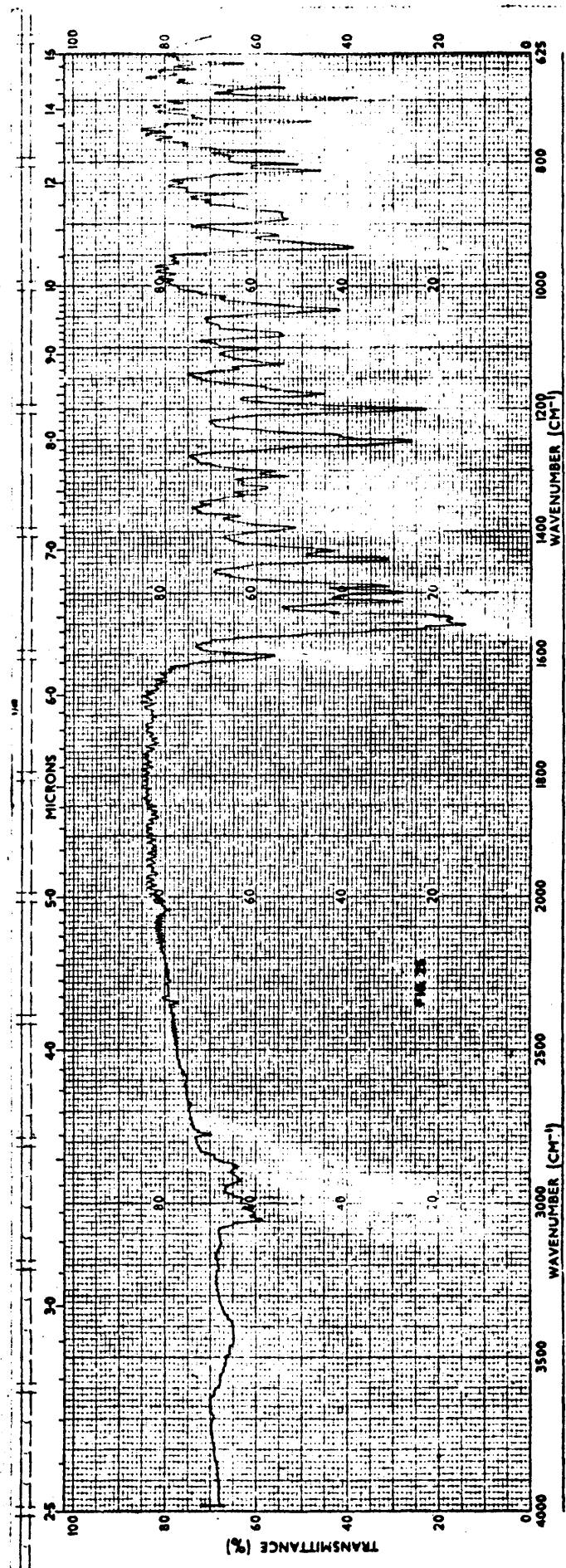


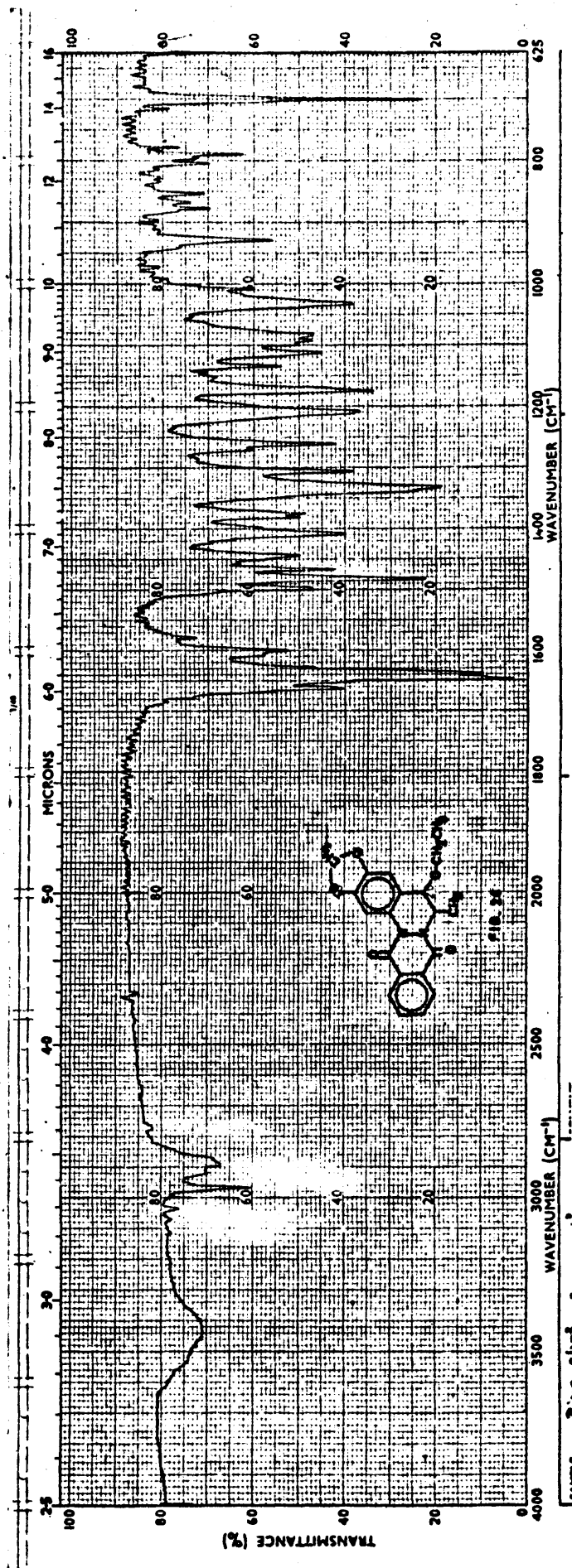


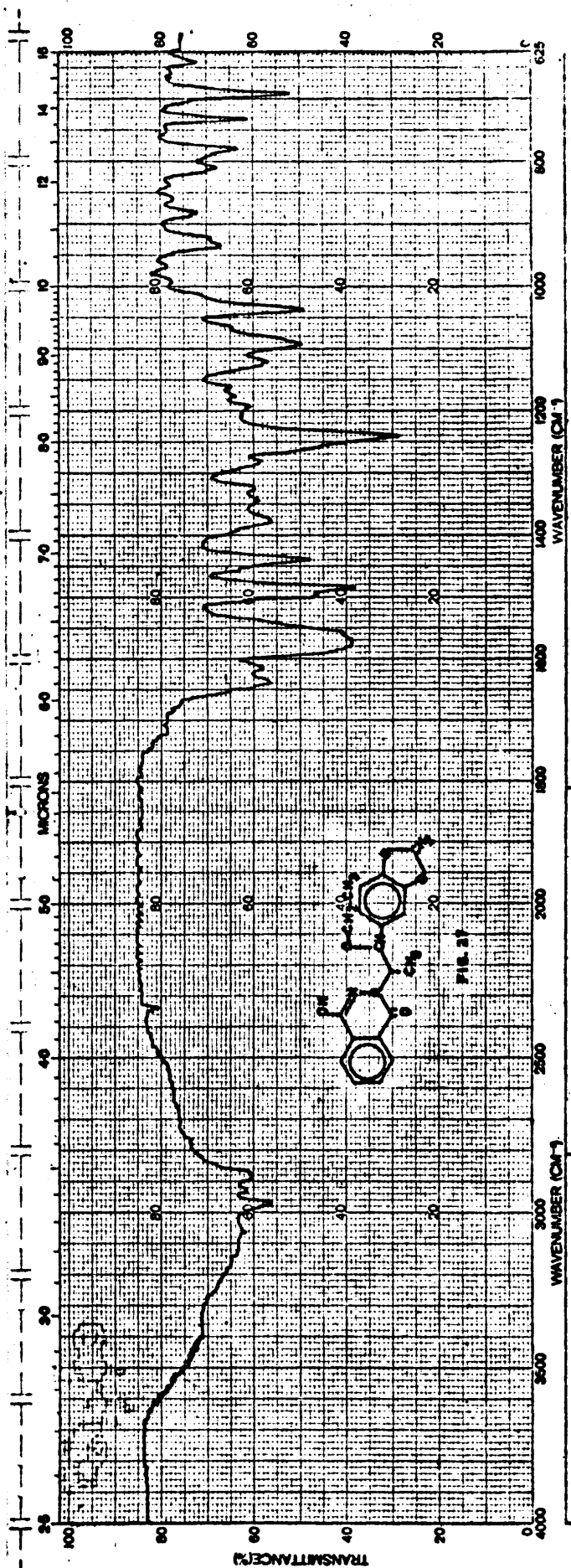














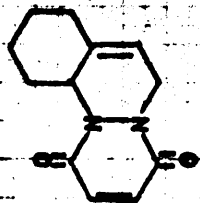
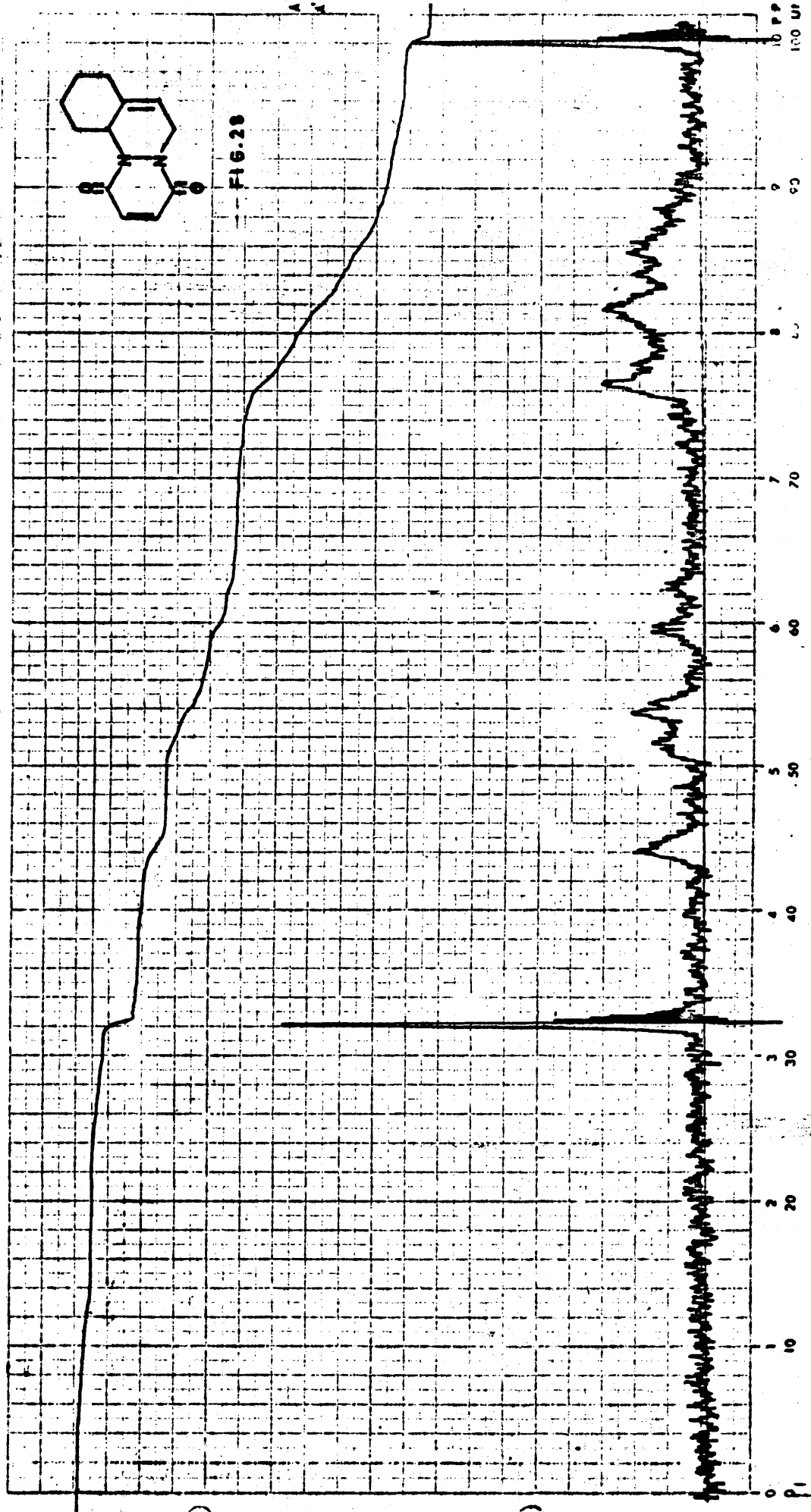
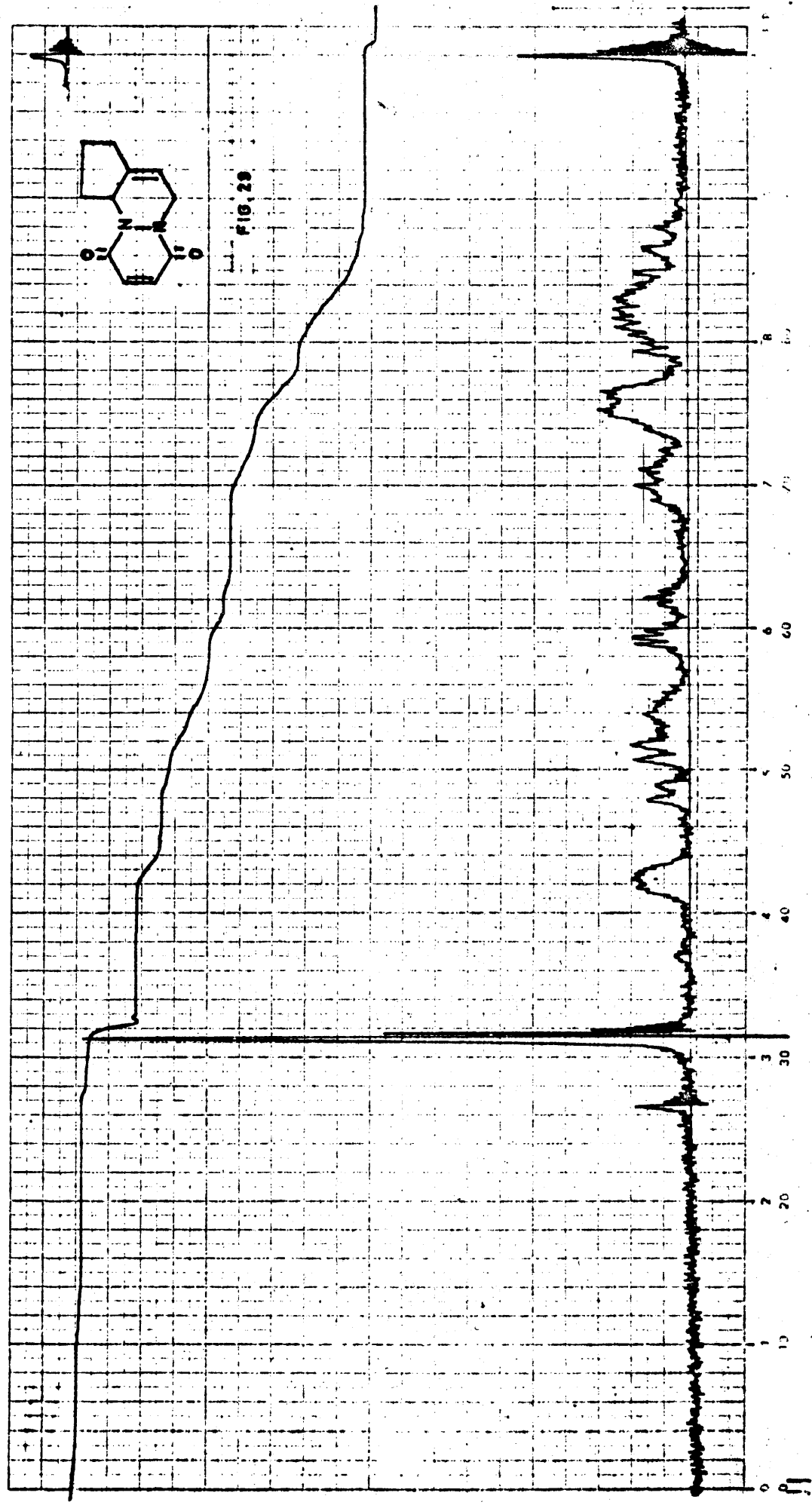
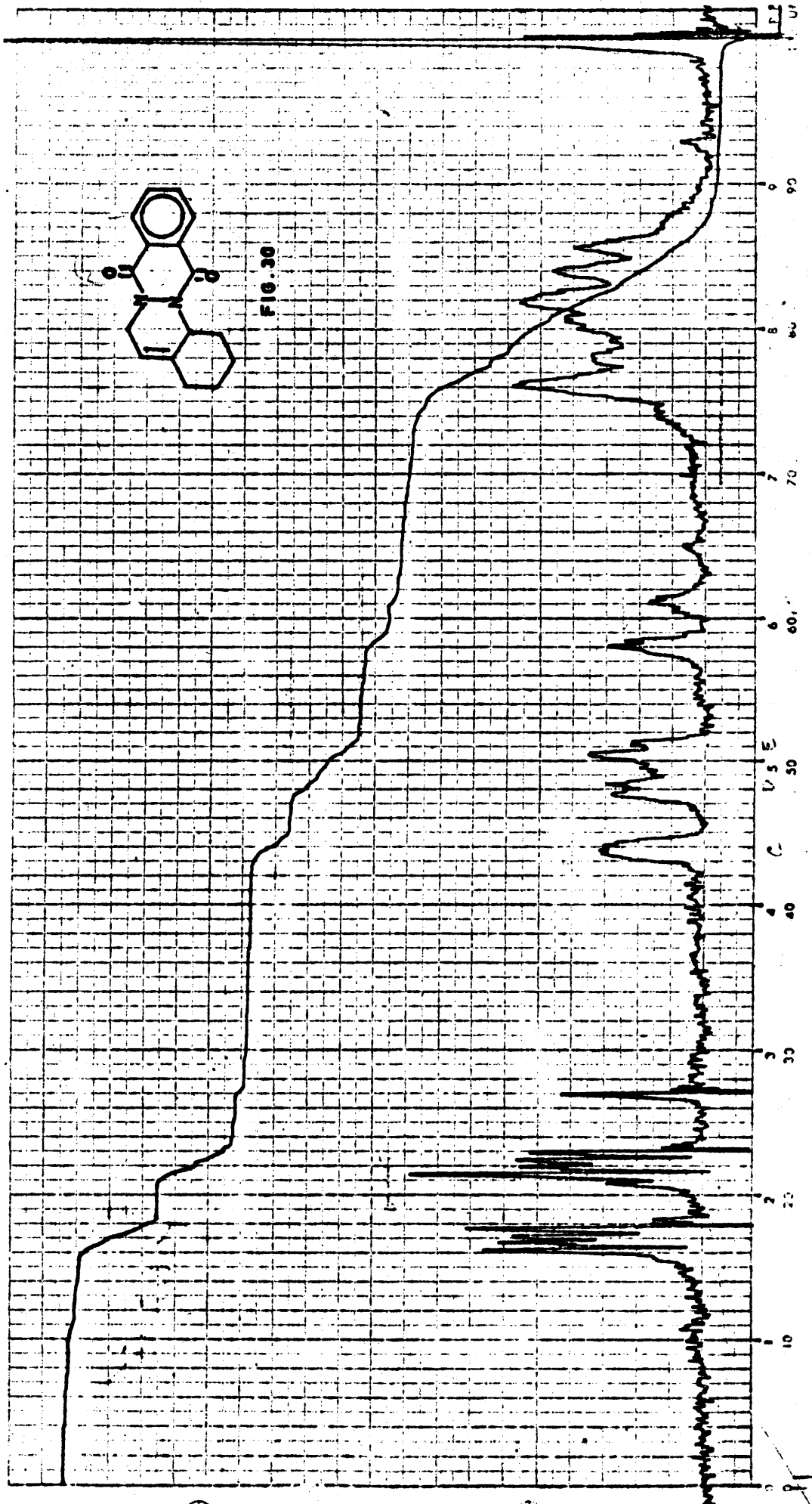


FIG. 28







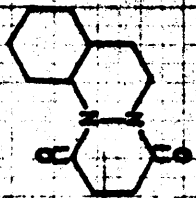
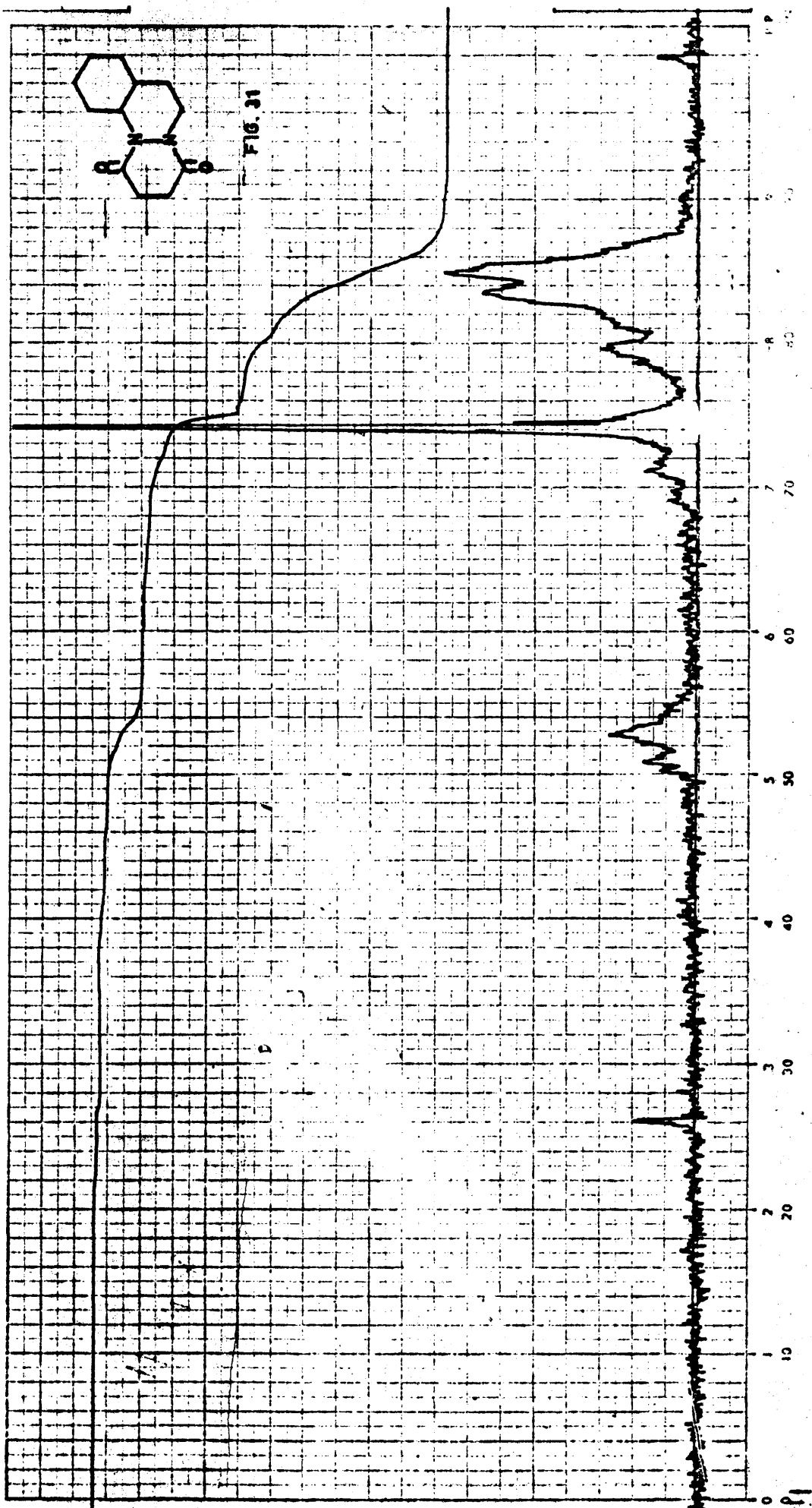


FIG. 31



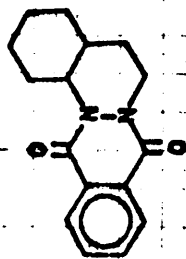


FIG. 32

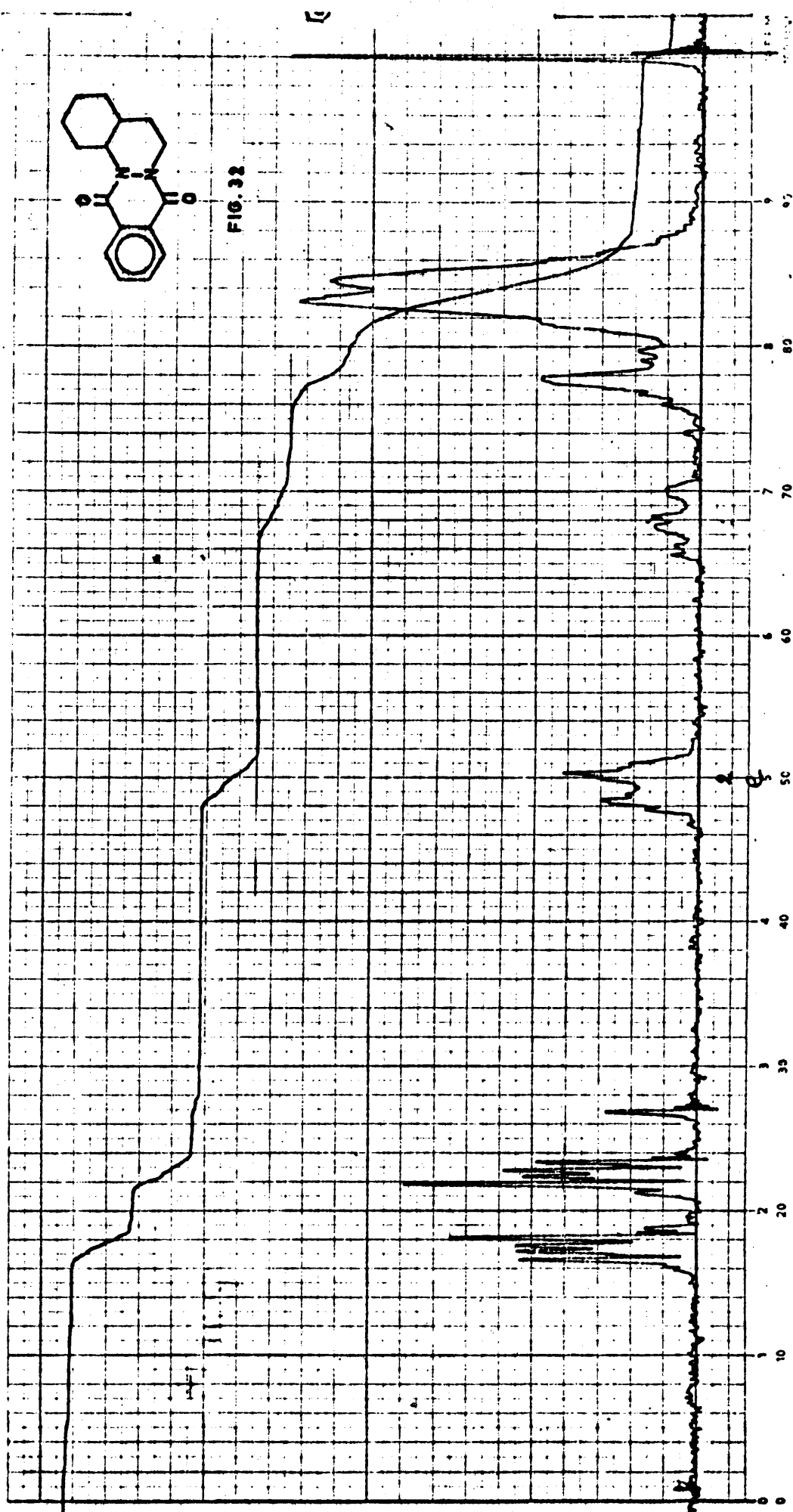
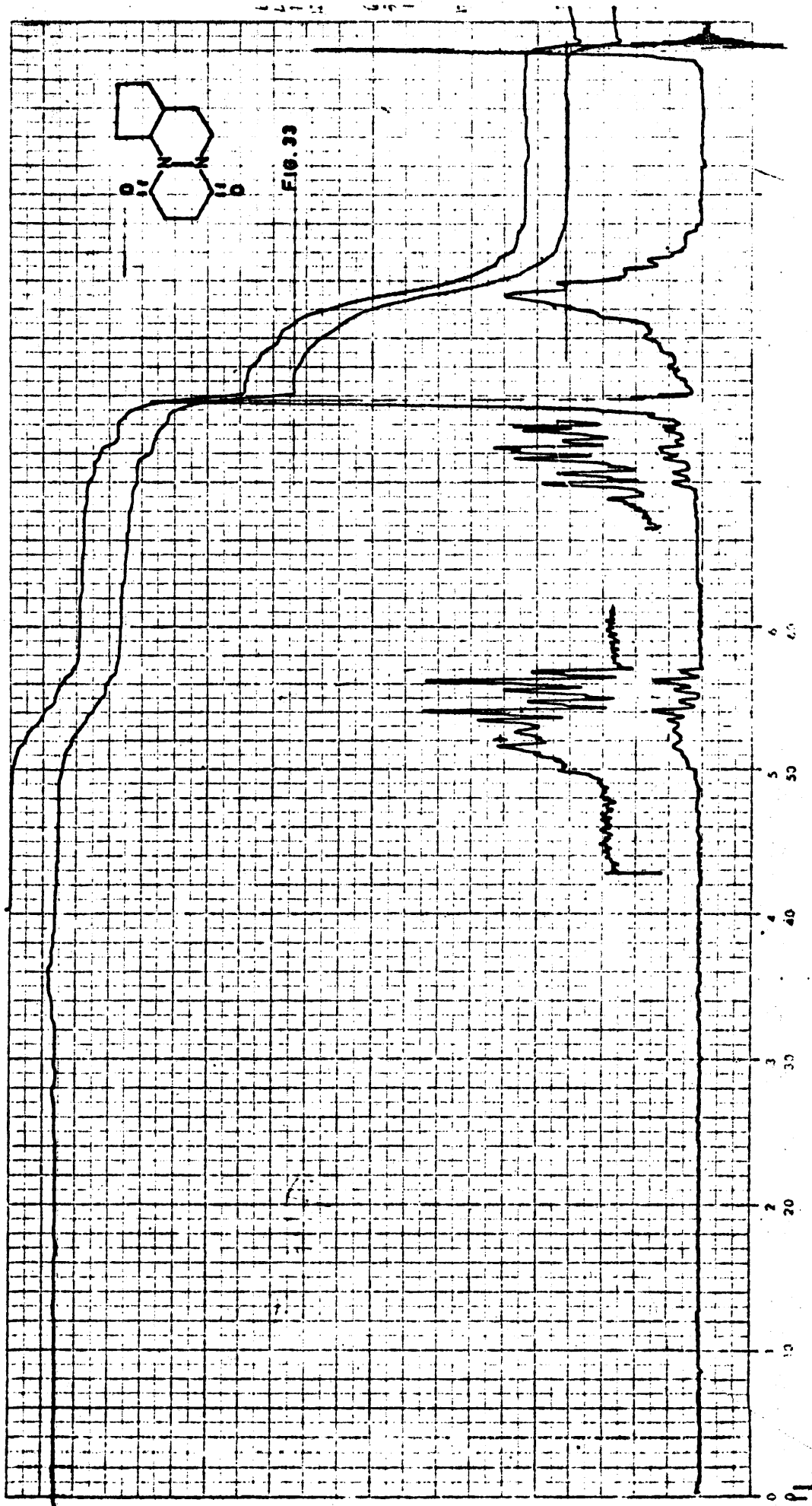




FIG. 33



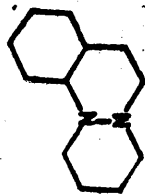
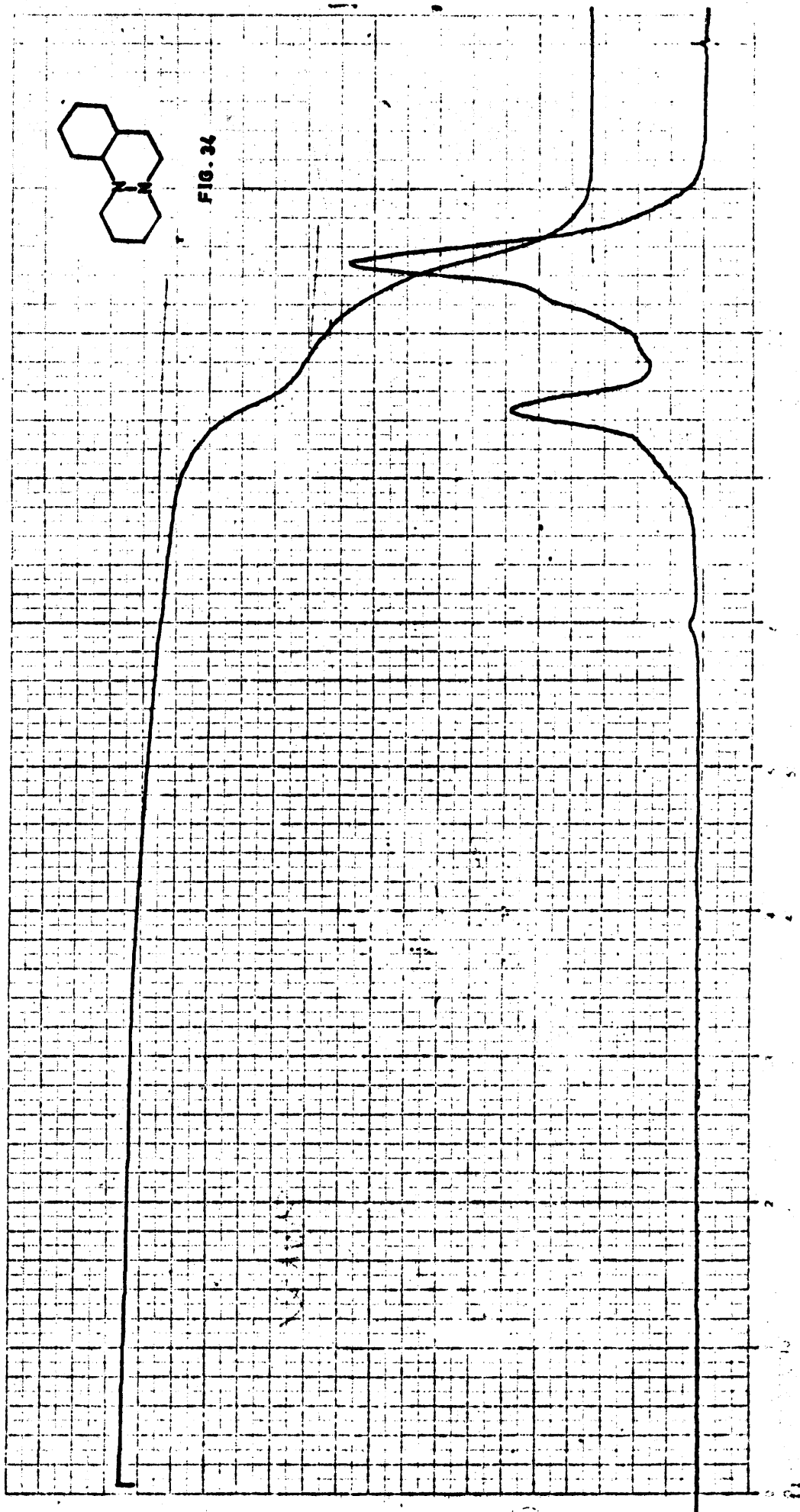


FIG. 34



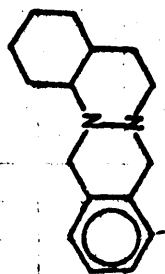
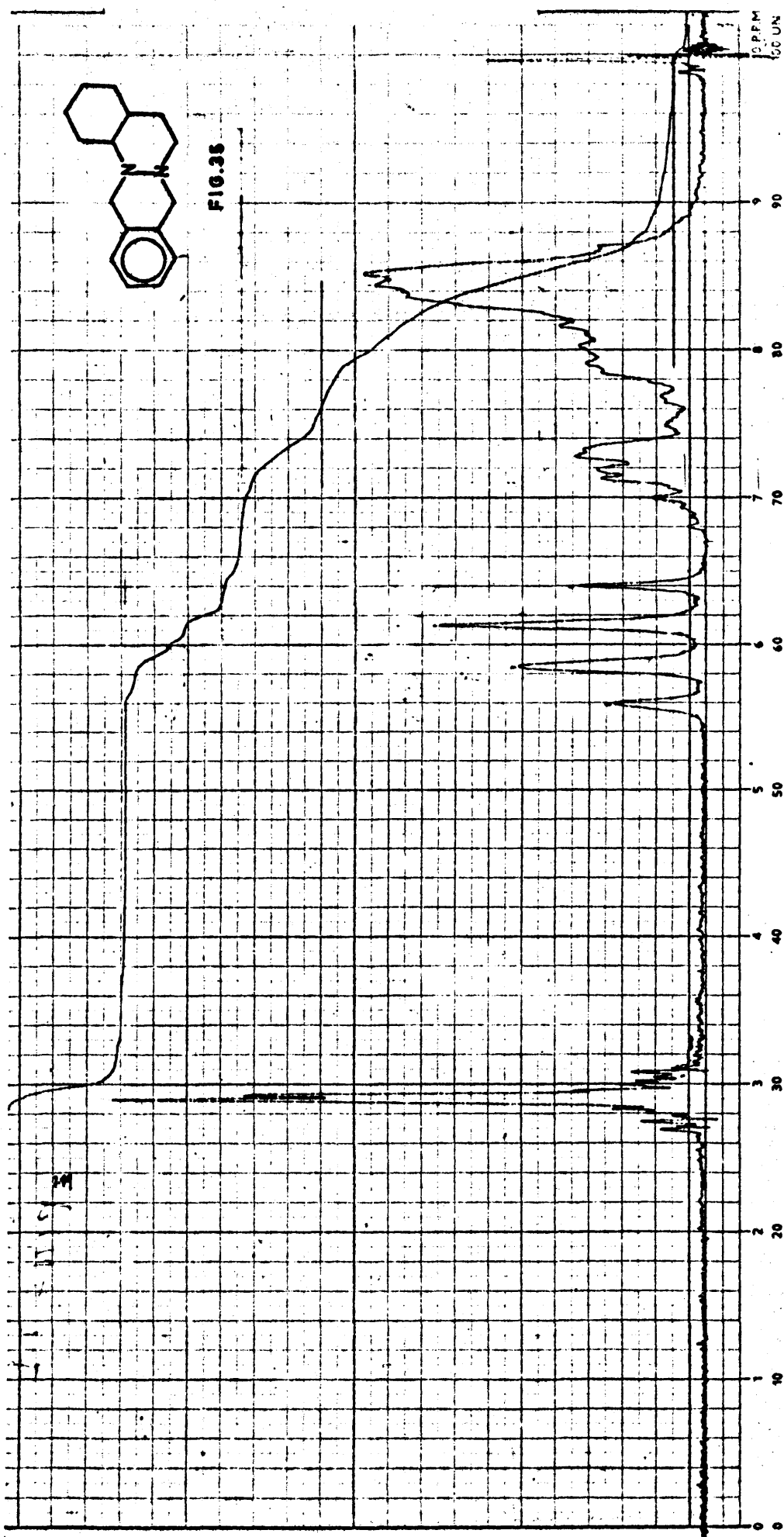


FIG. 35



DEBRIN-PIMER LTD. BEAUFORTFIELD, ENGLAND



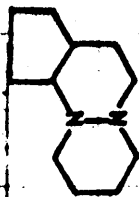
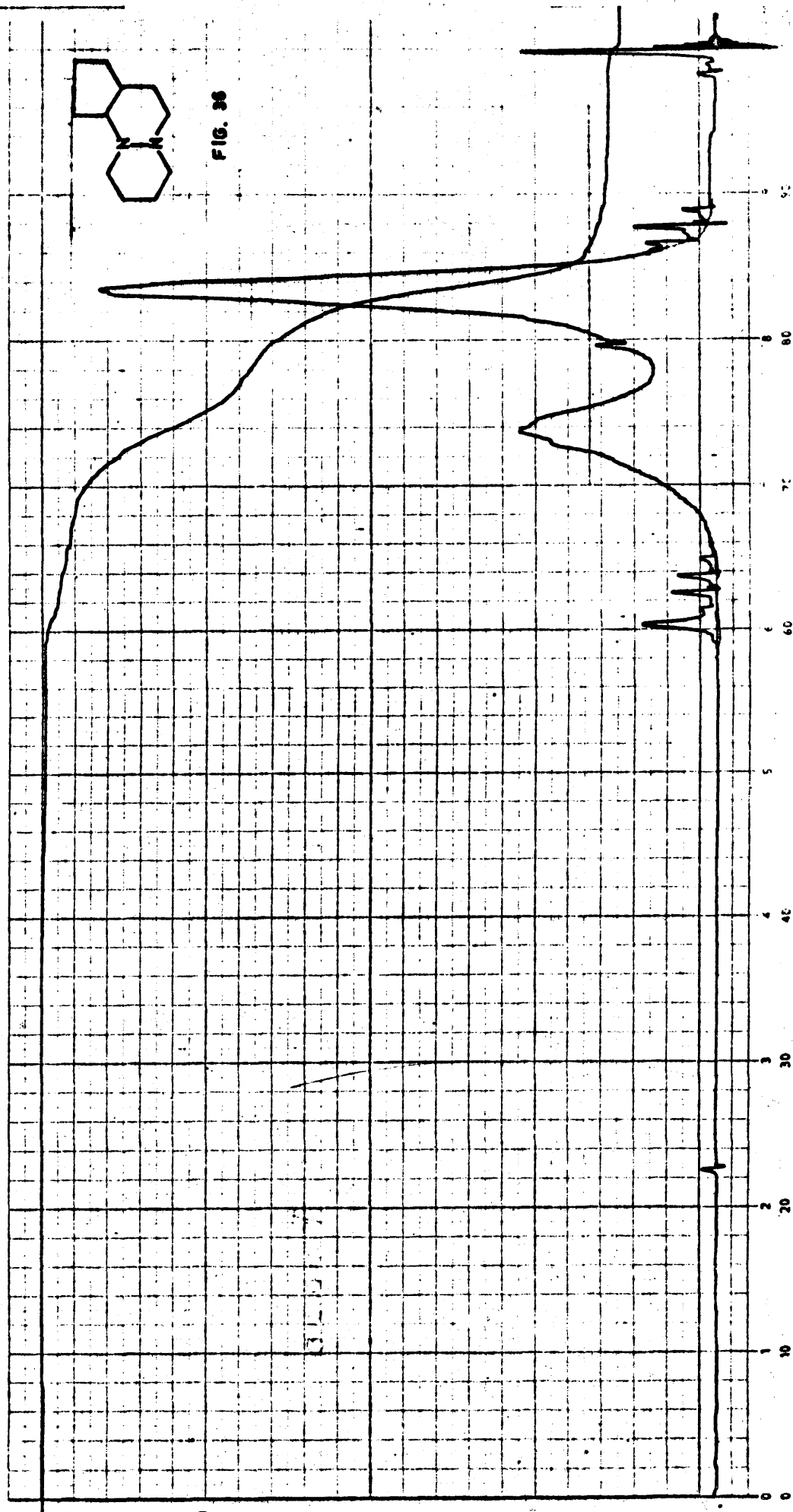


FIG. 38



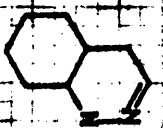
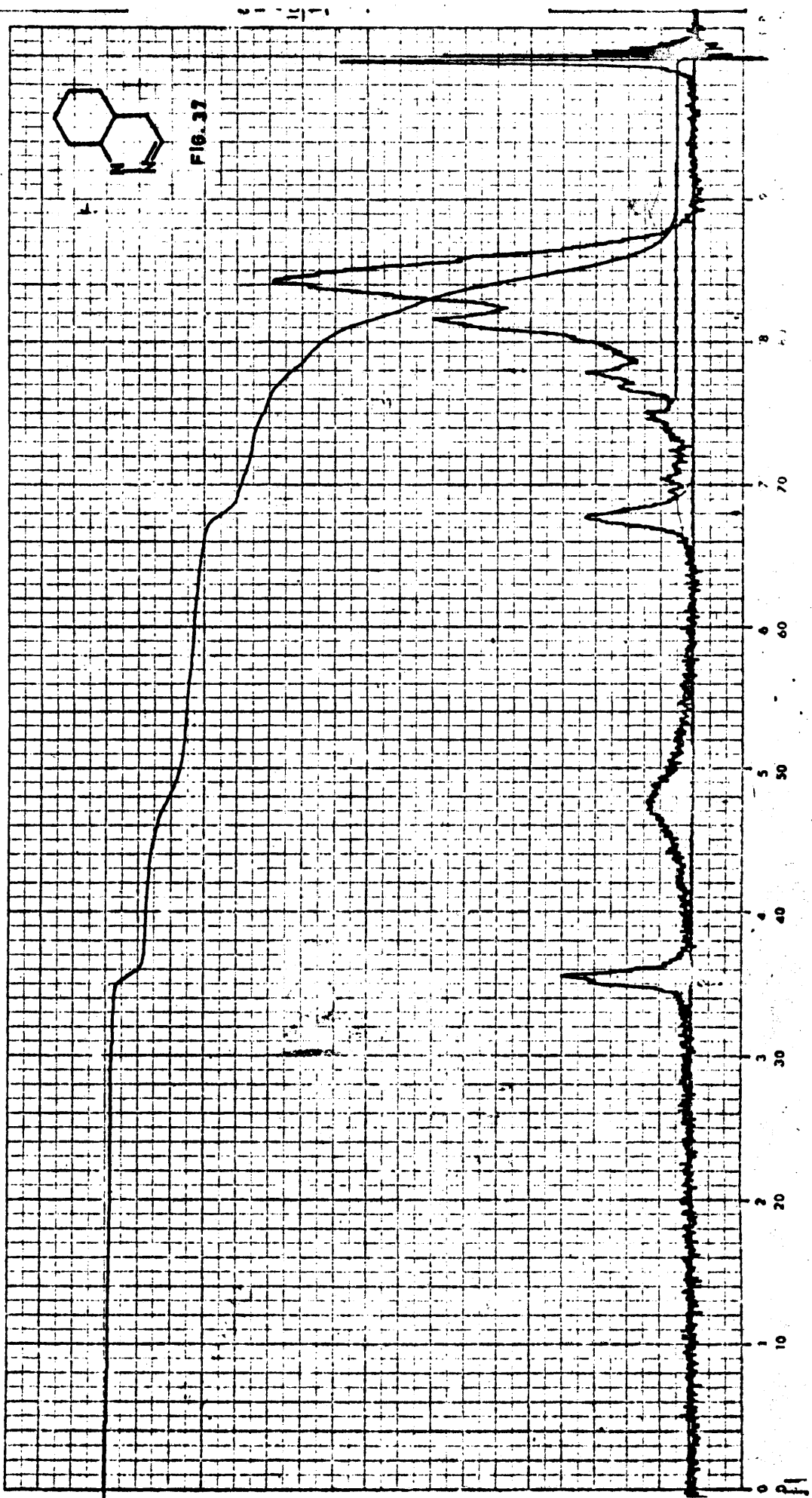
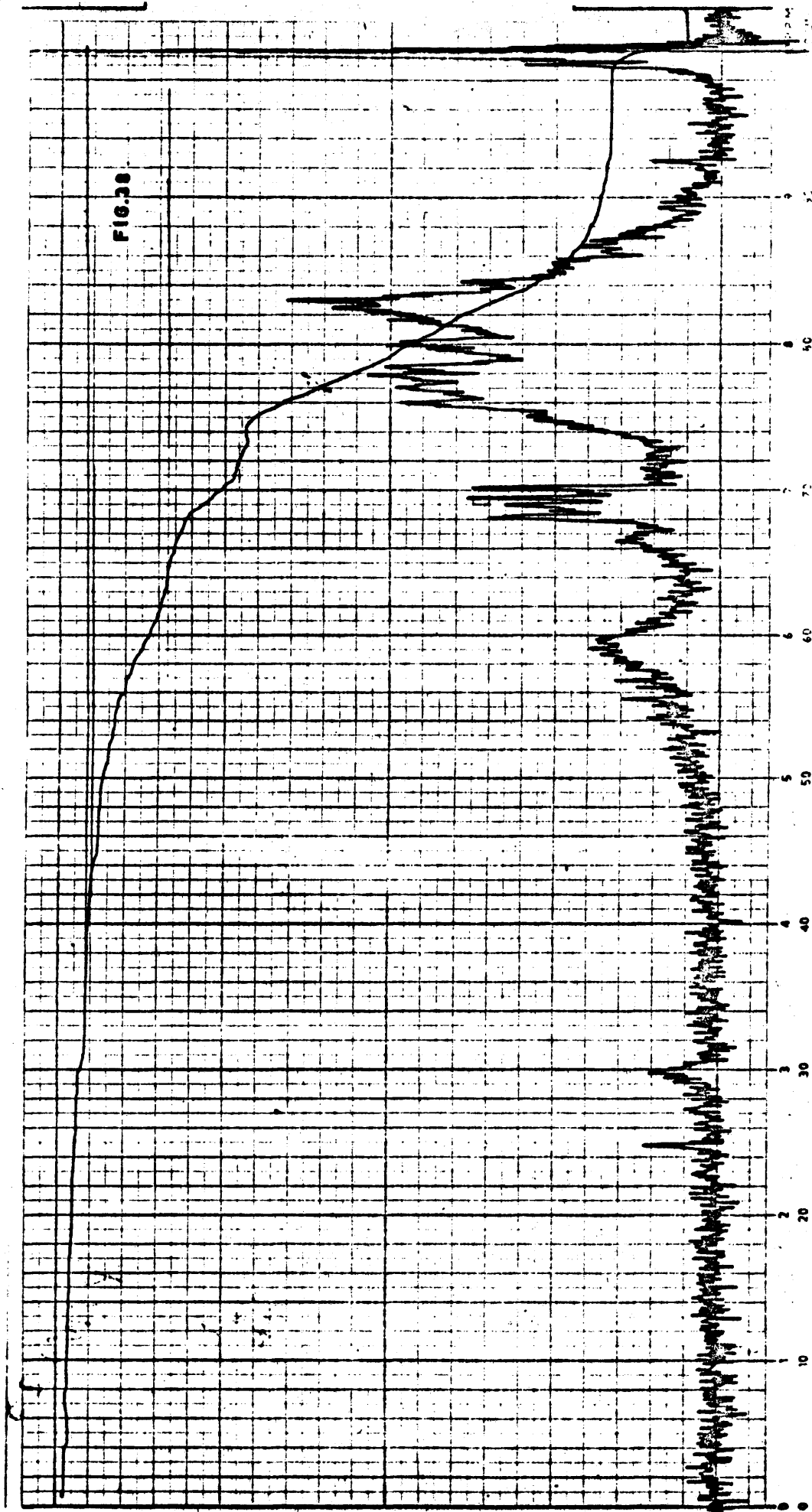


FIG. 37





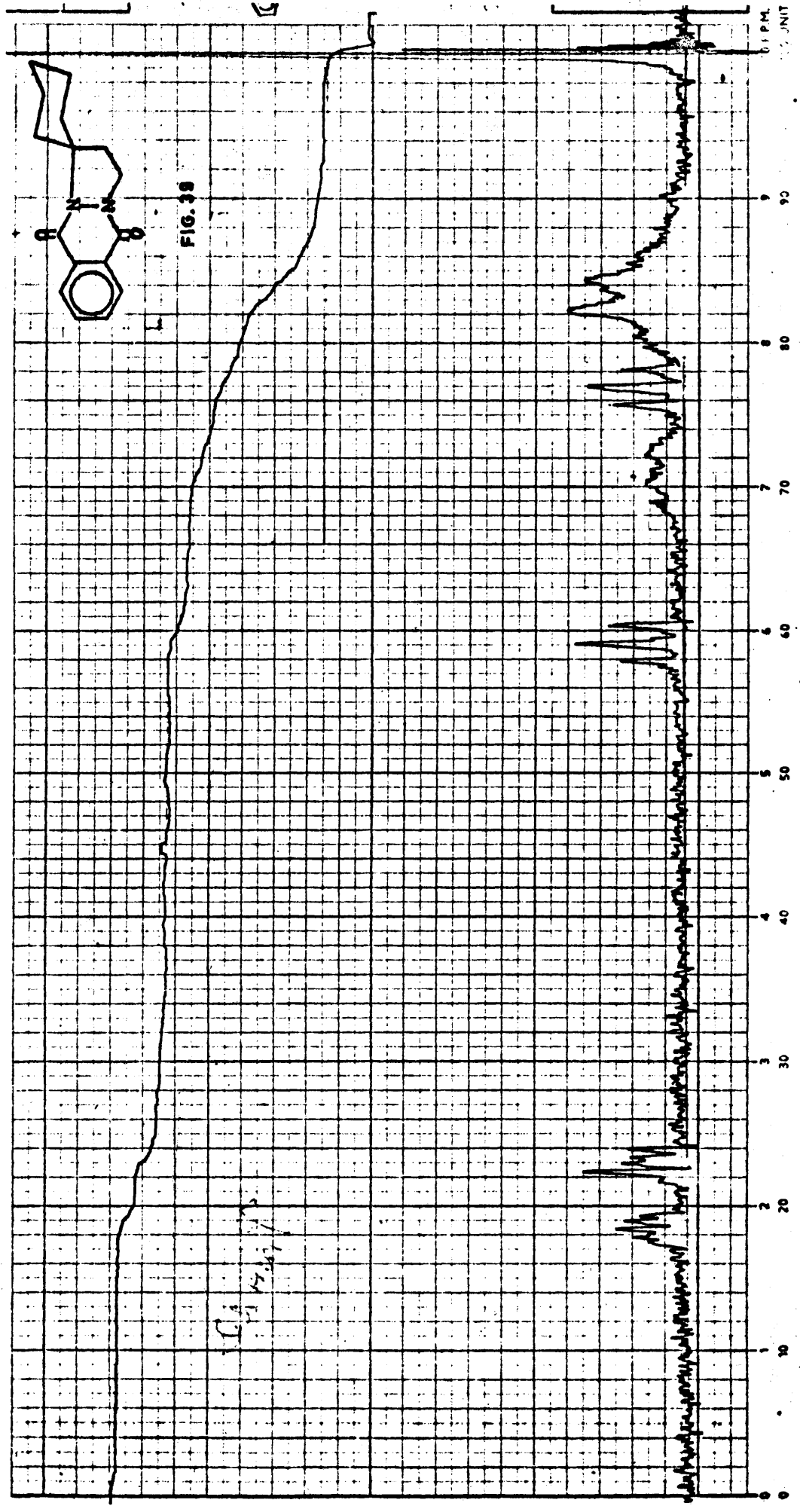
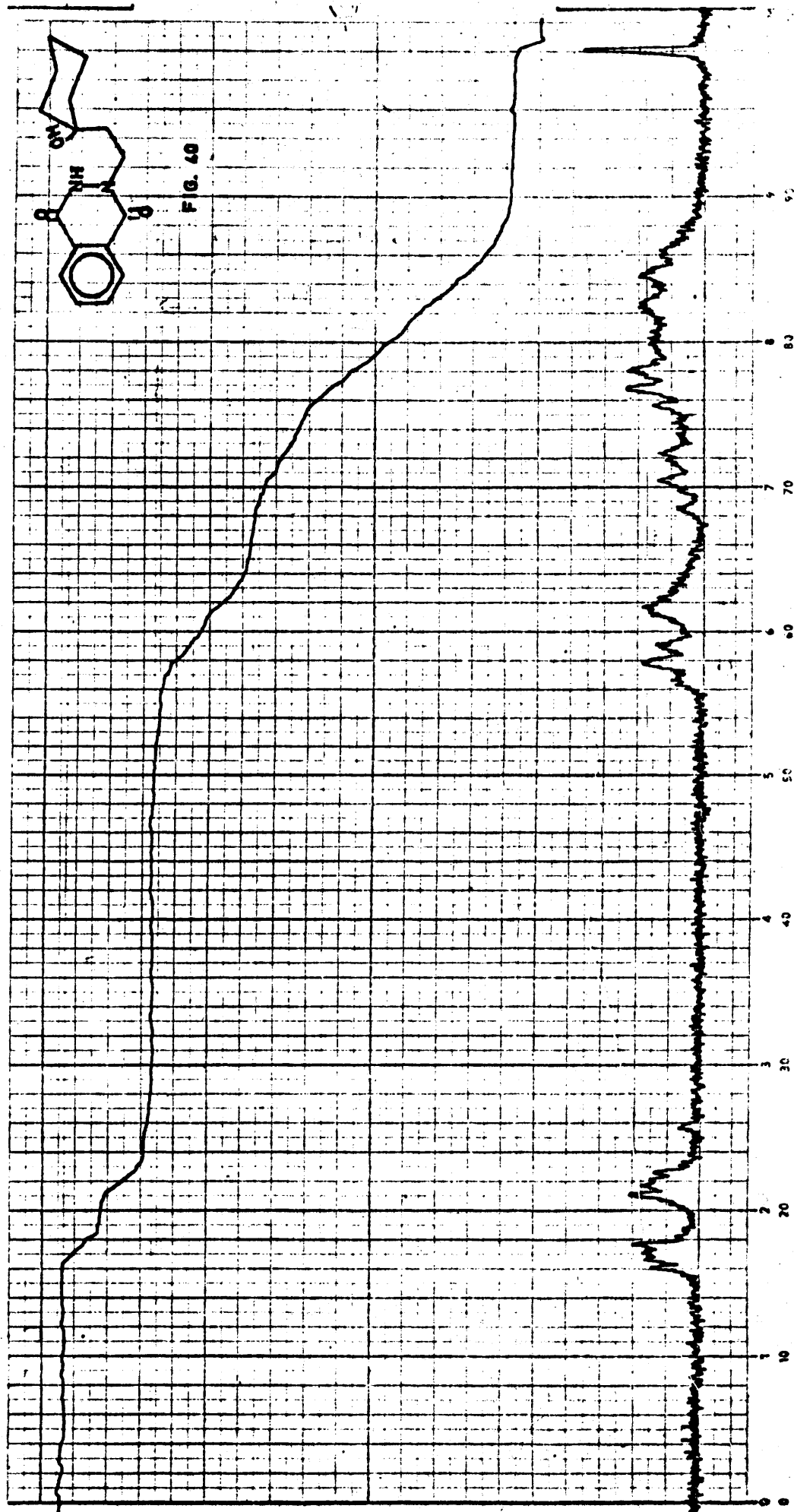
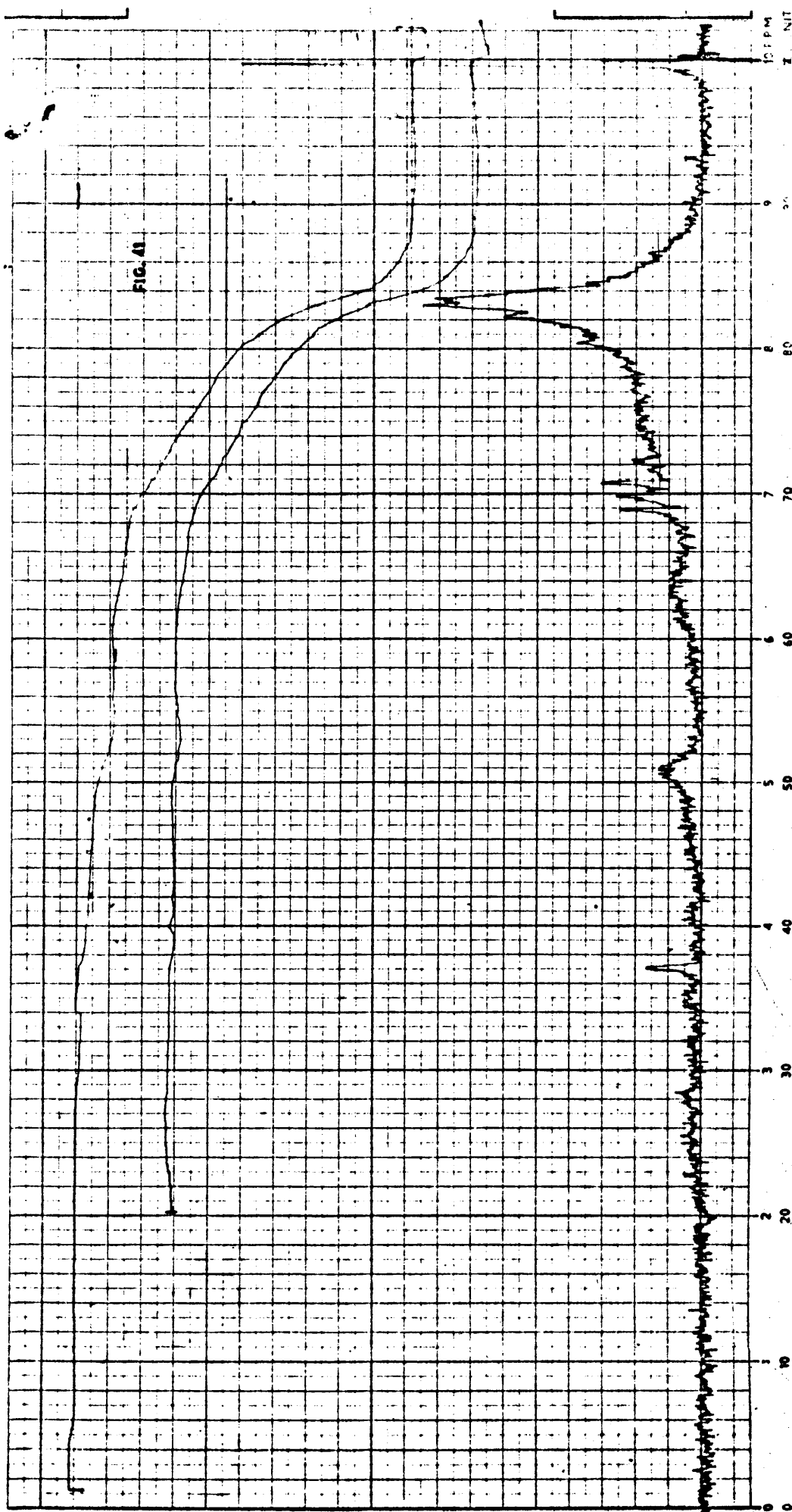


FIG. 38





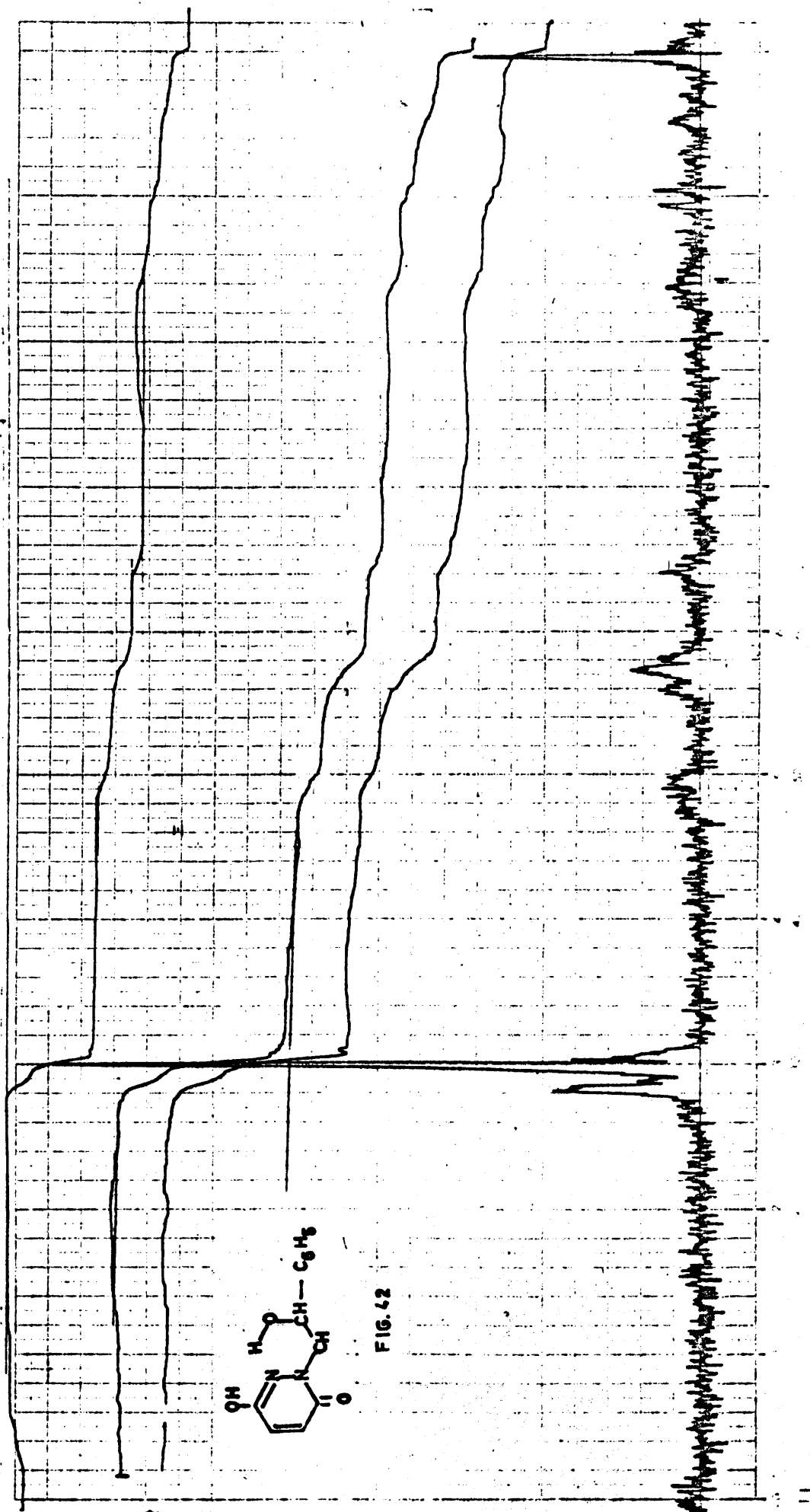


FIG. 42

6 1.0 50 7

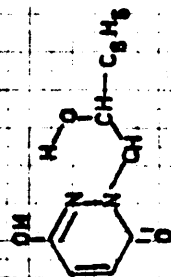
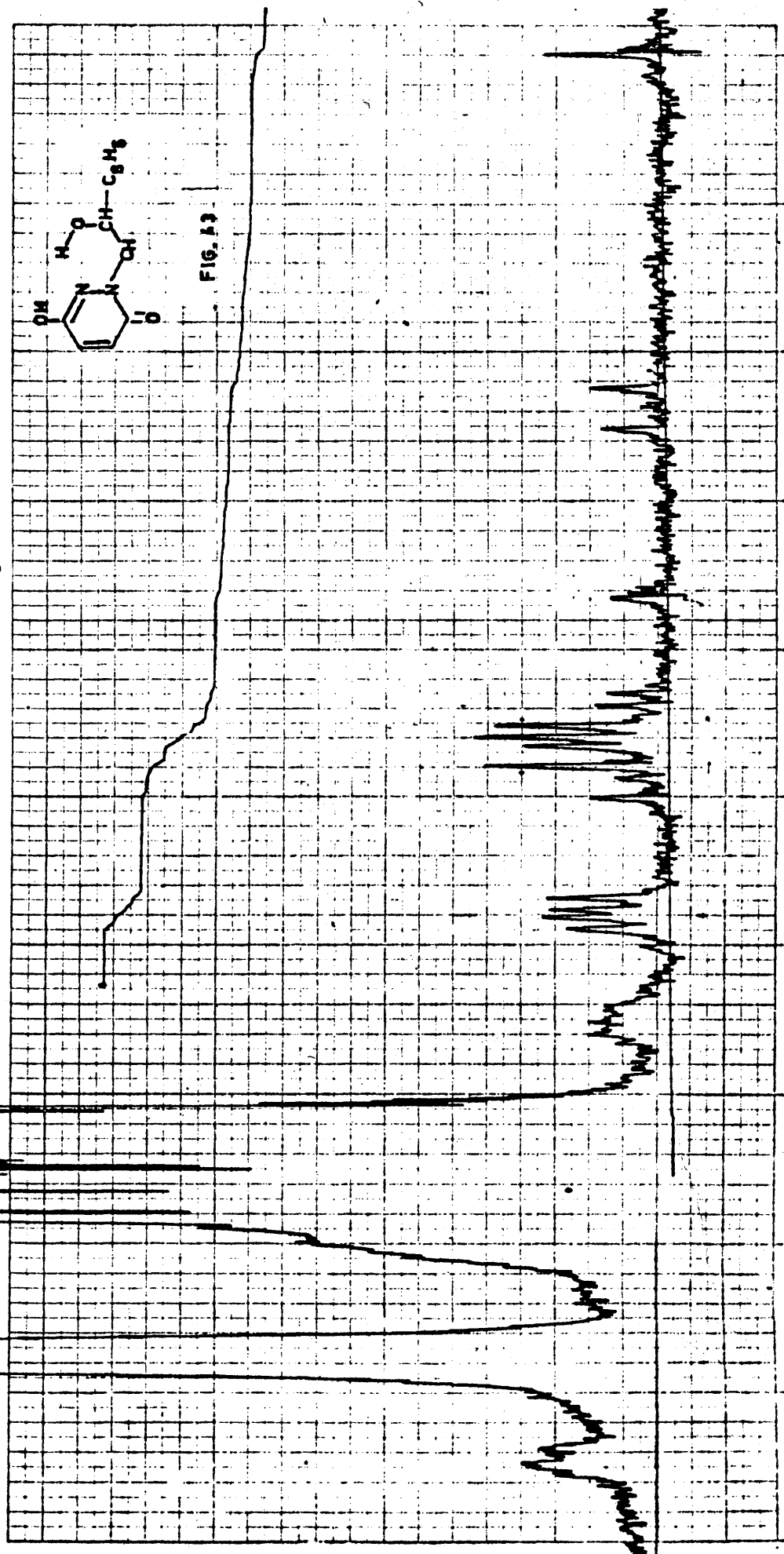
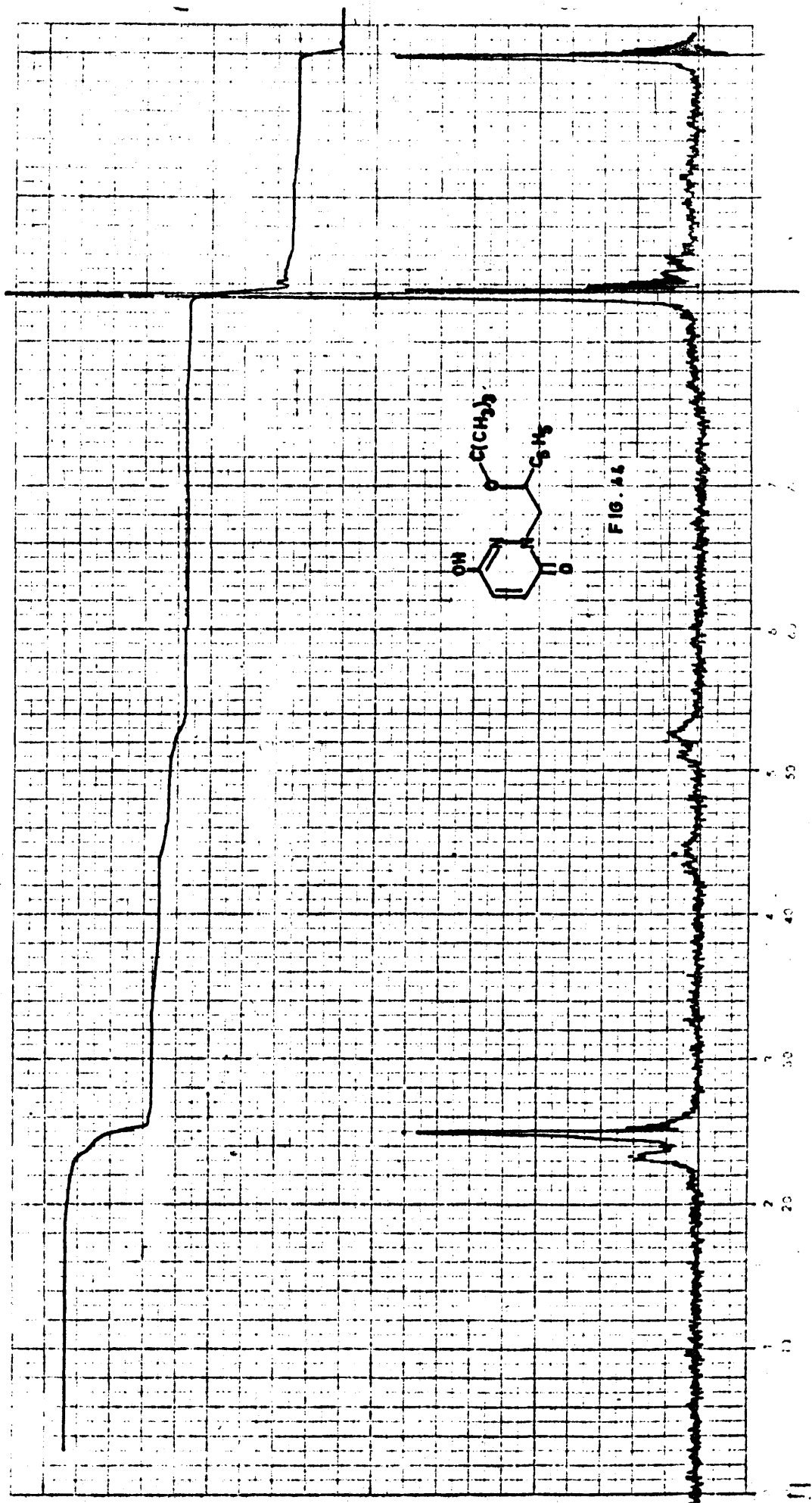


FIG. A3

14.3.66 6.1840 TMS 10.00







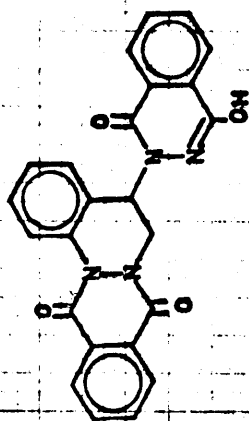
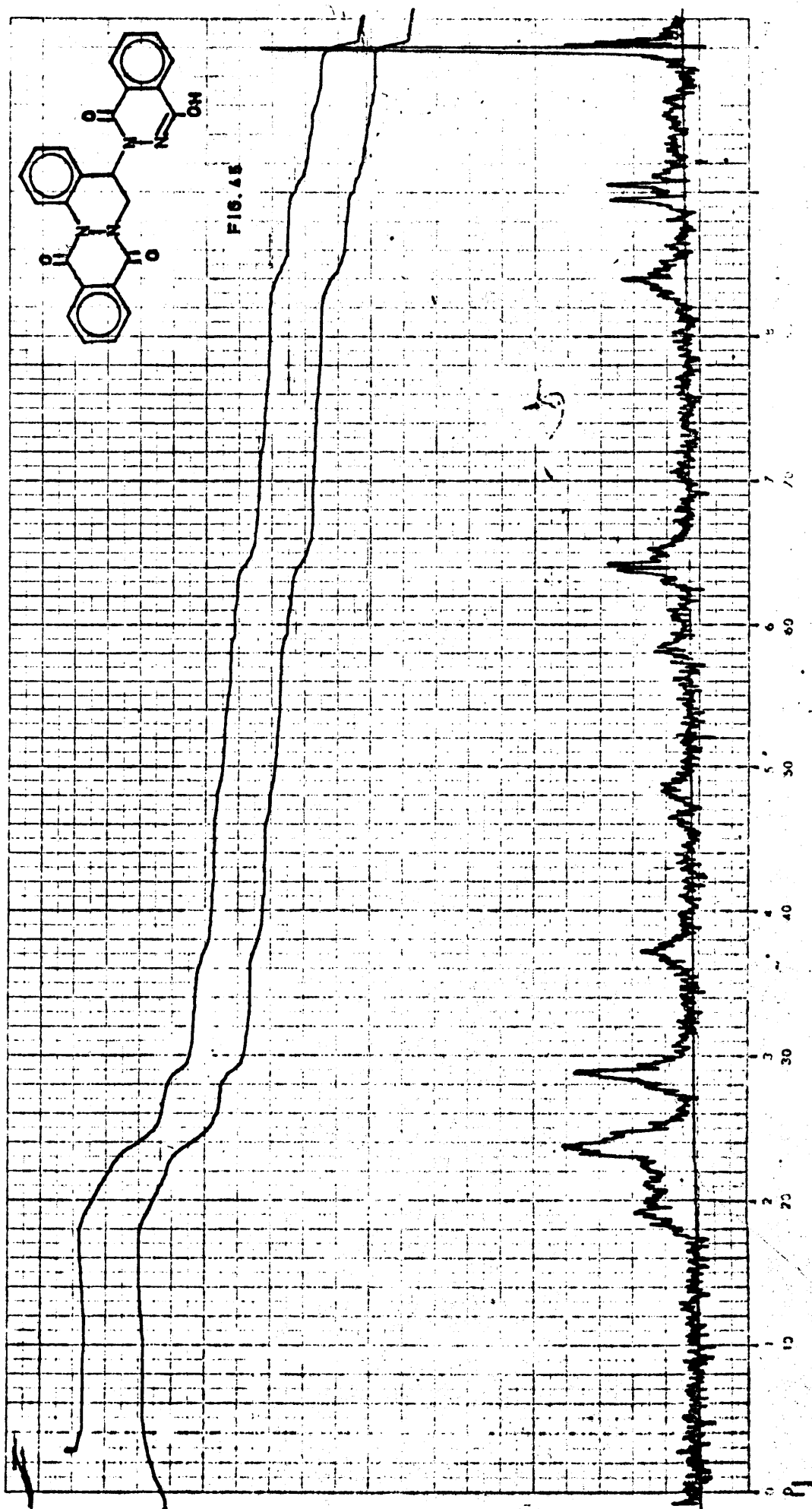


FIG. 4E



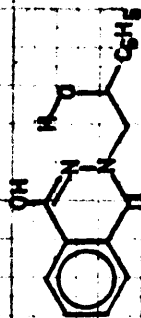
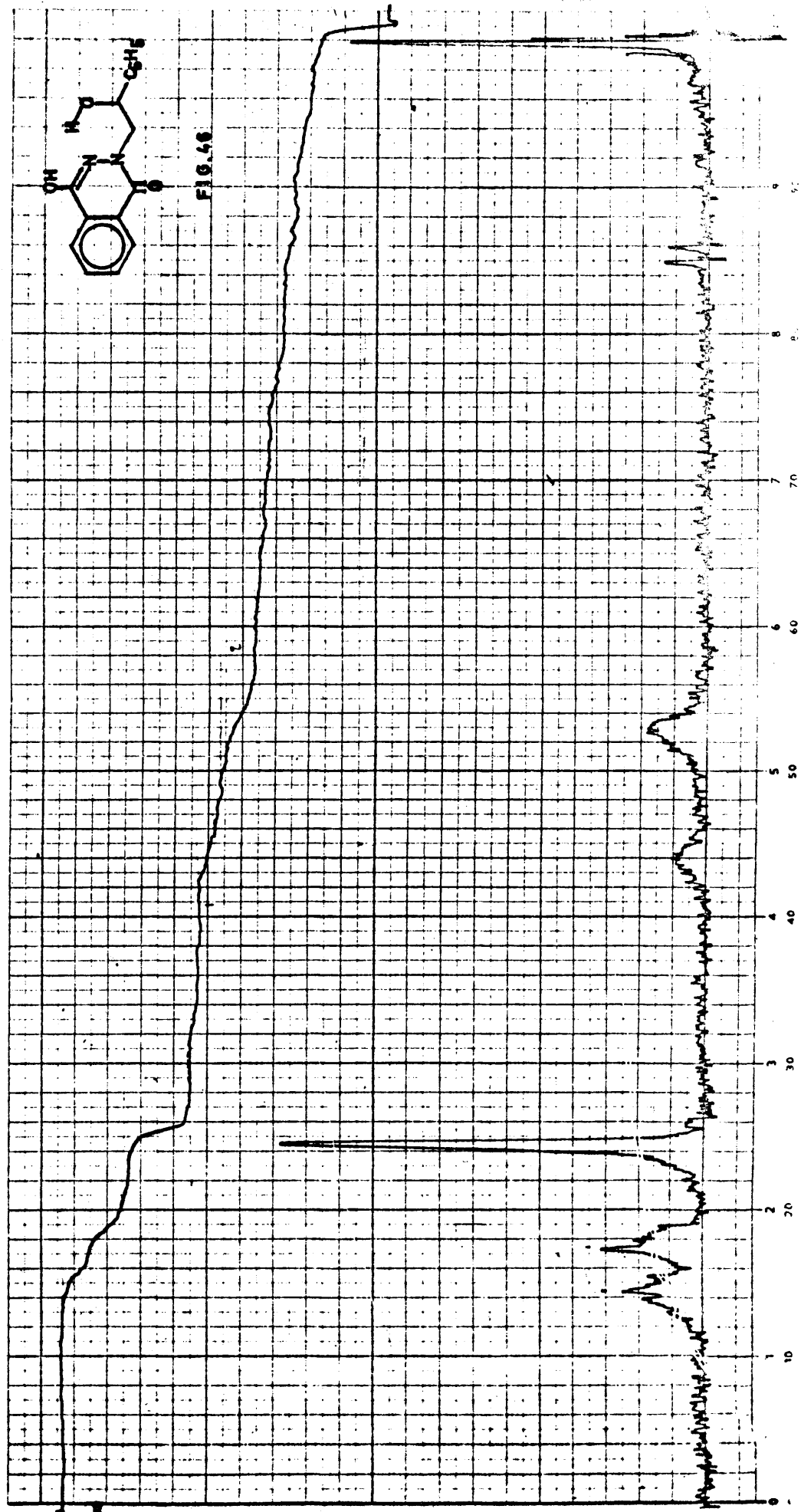
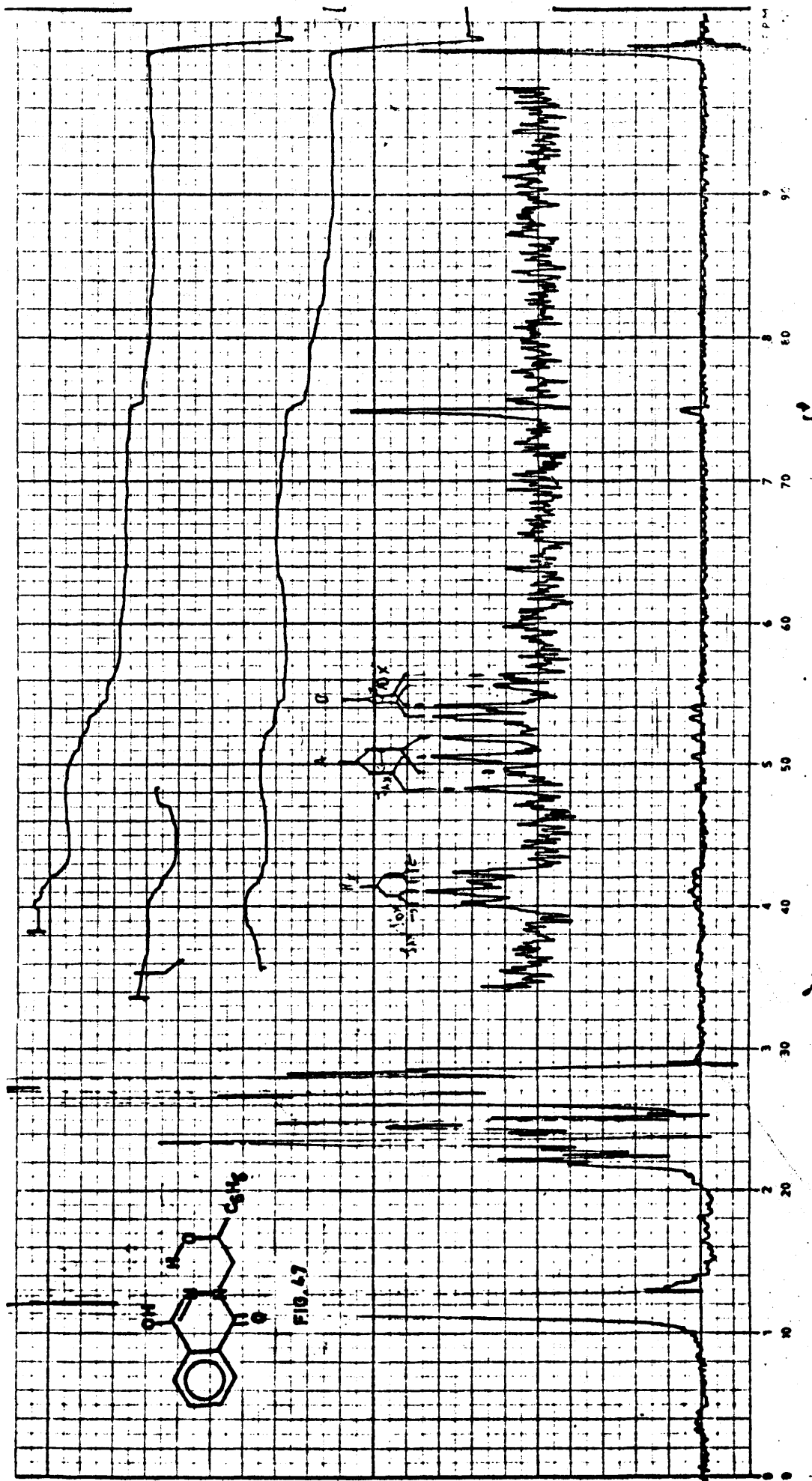
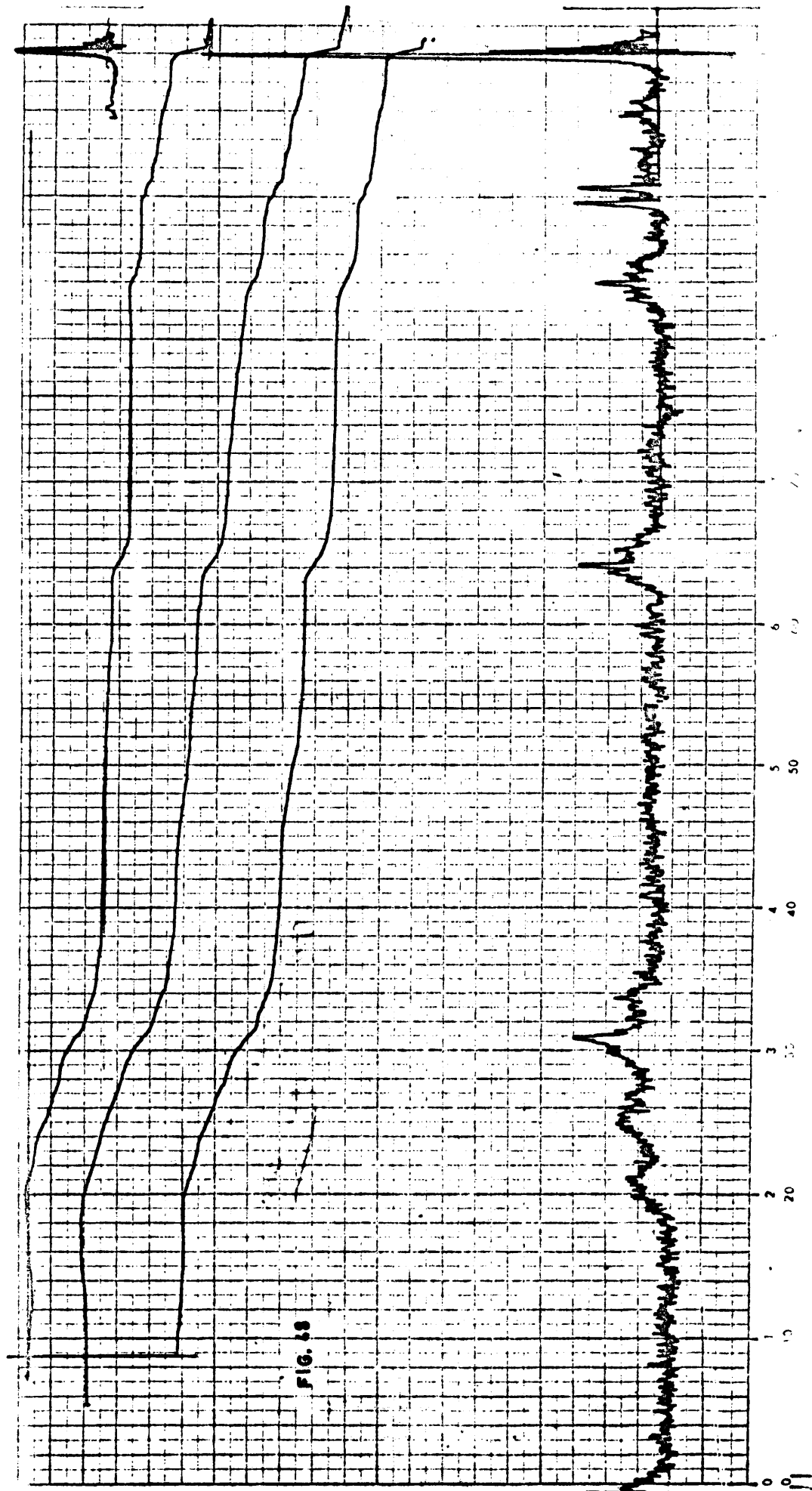
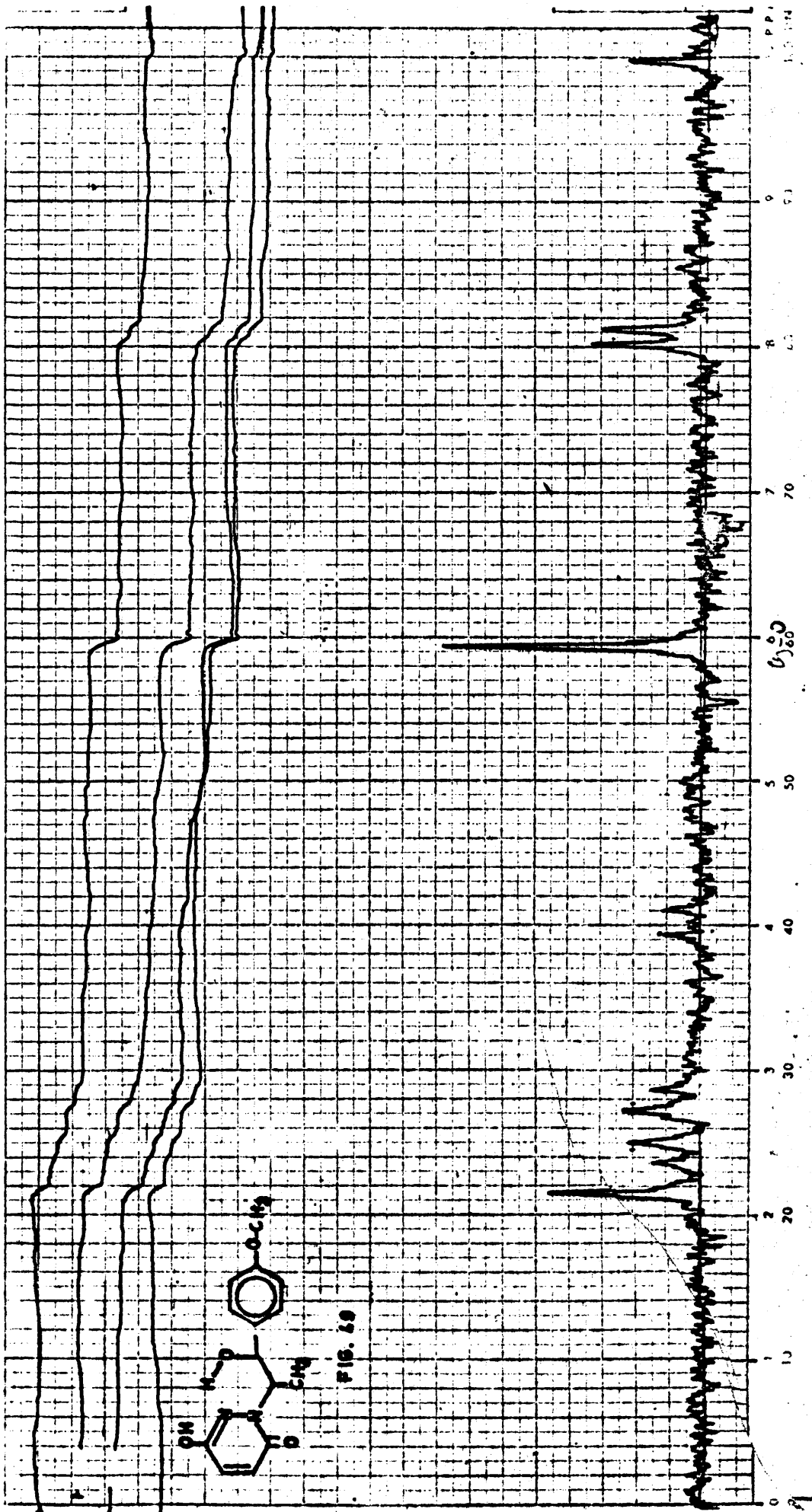


FIG. 46









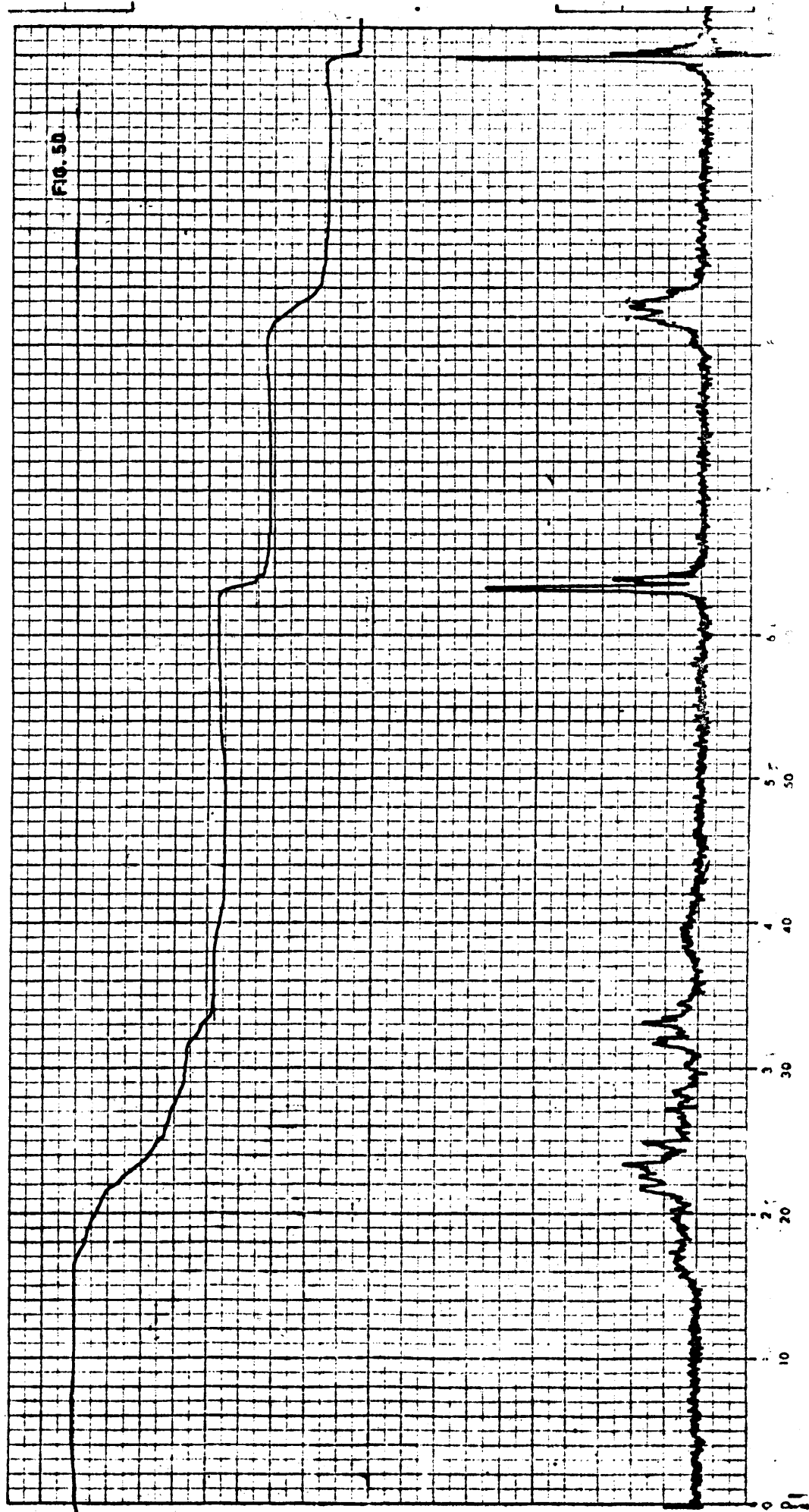
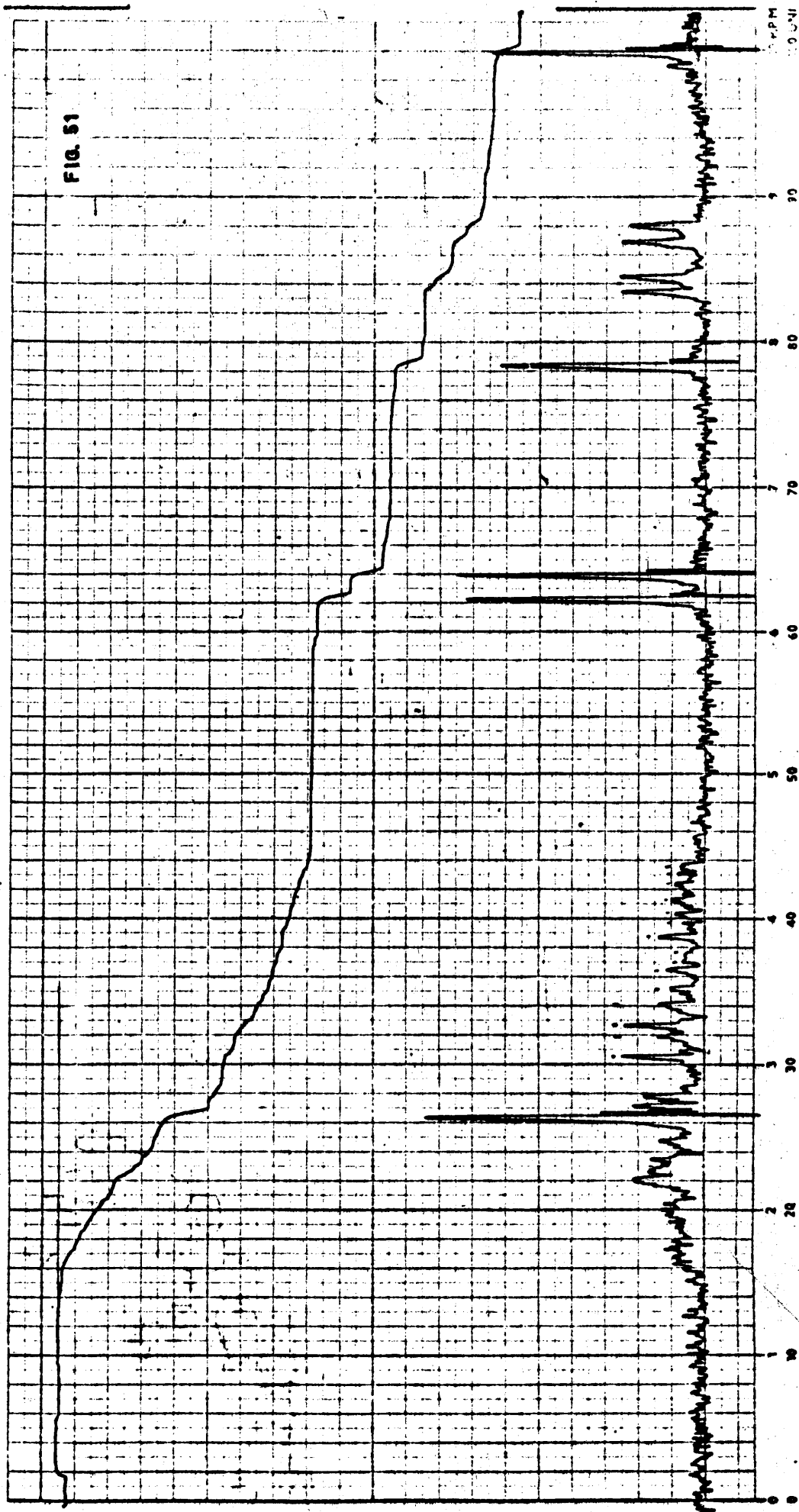


FIG. 51





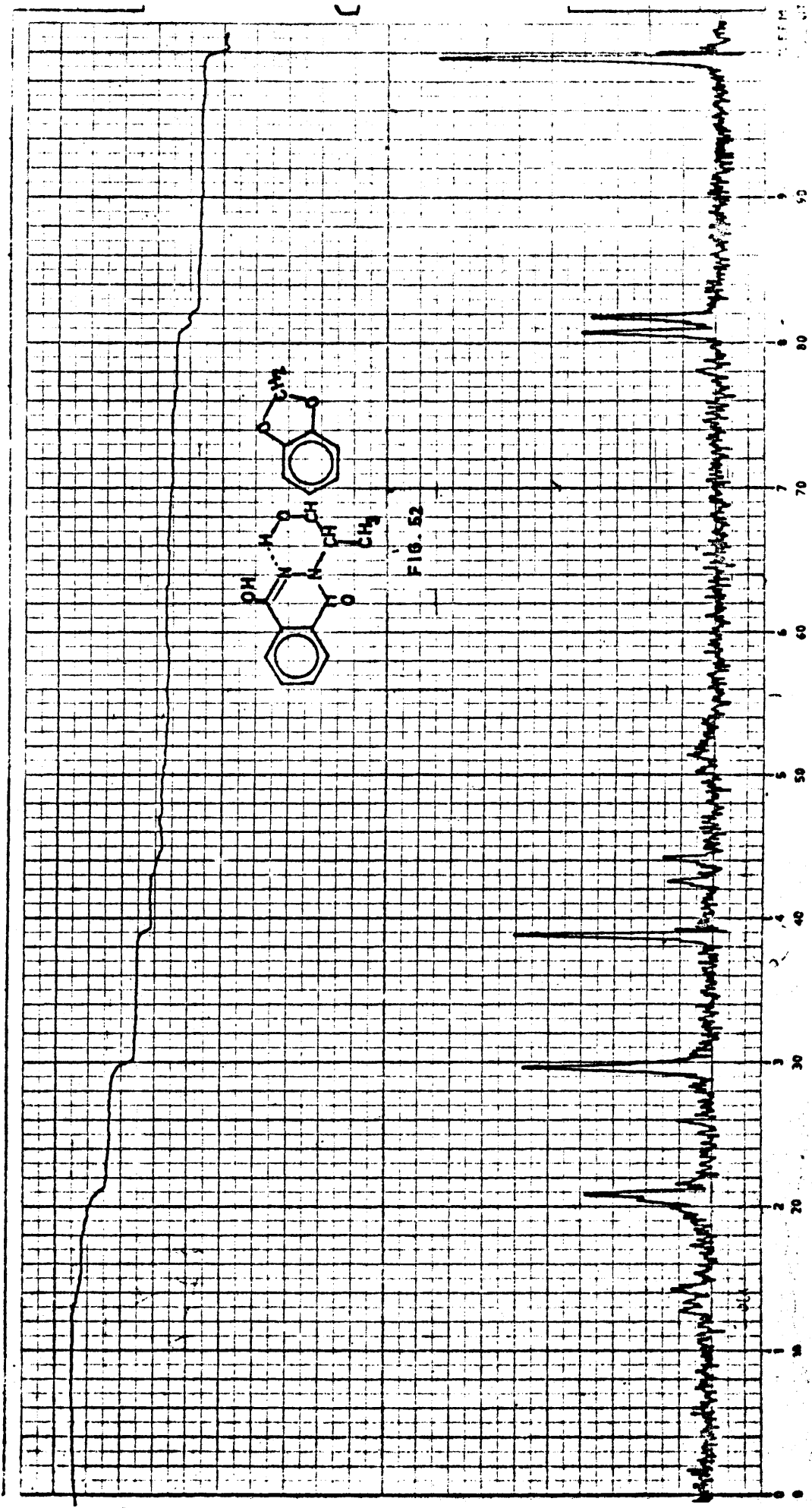
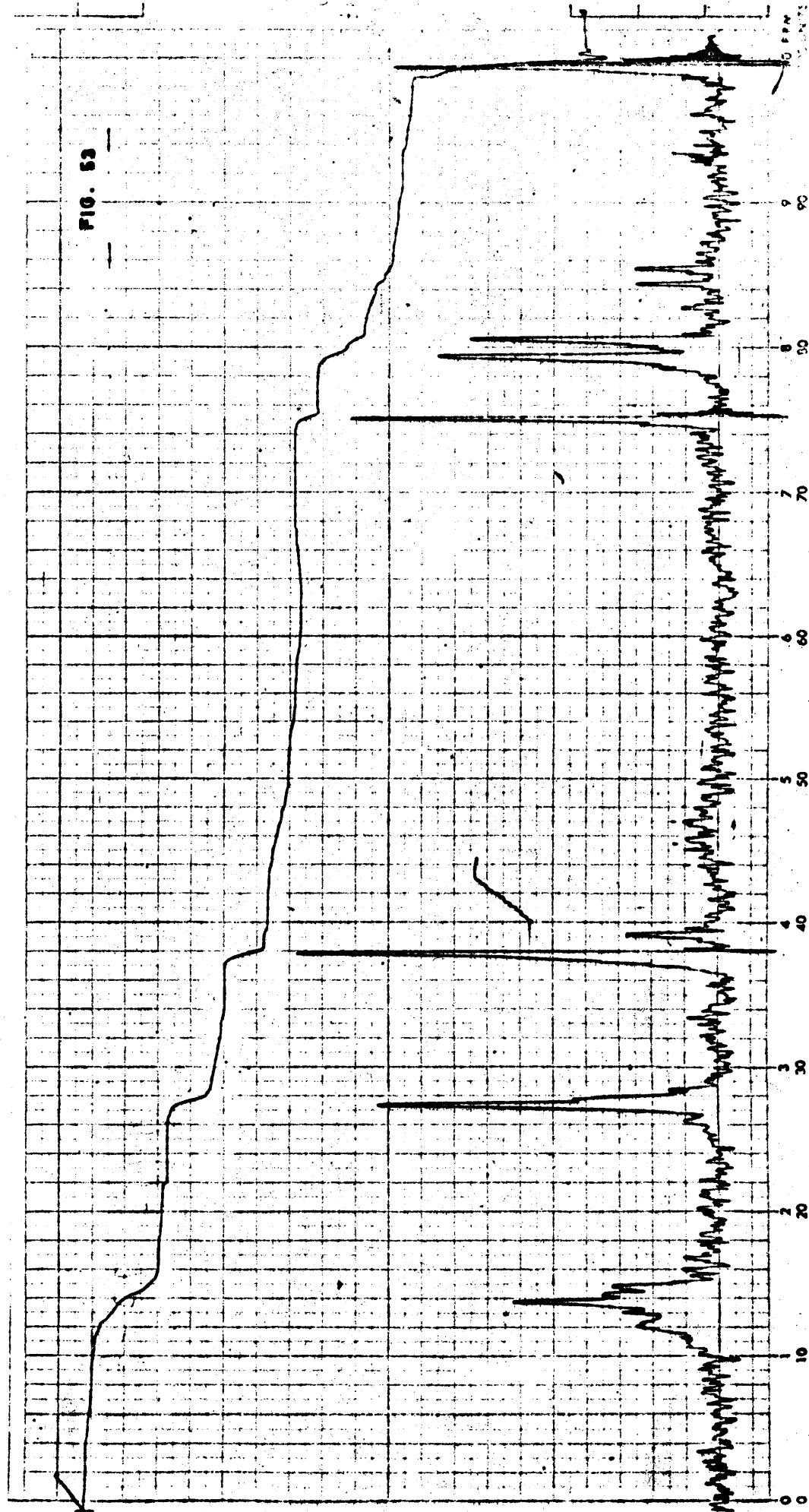
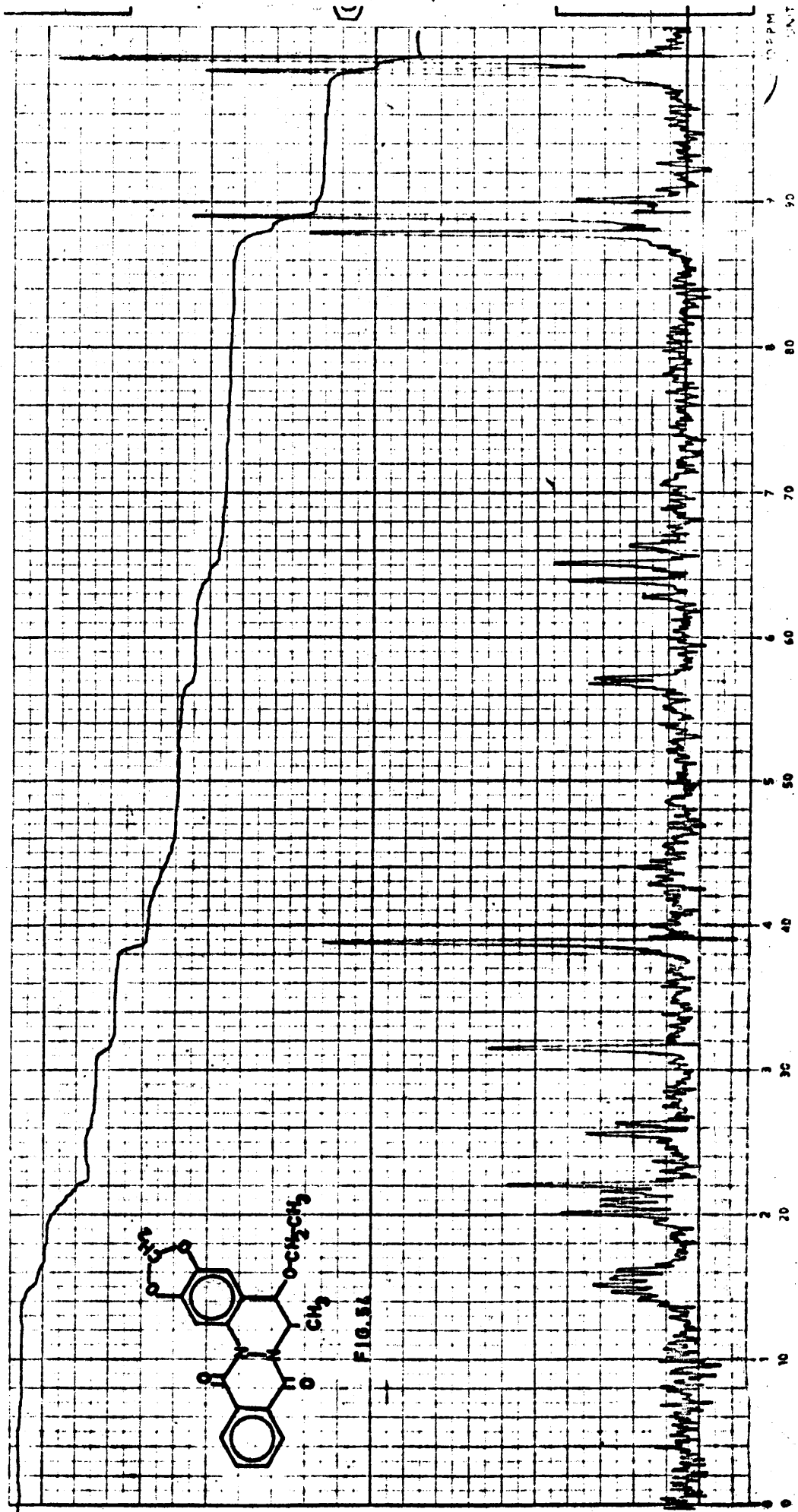


FIG. 53





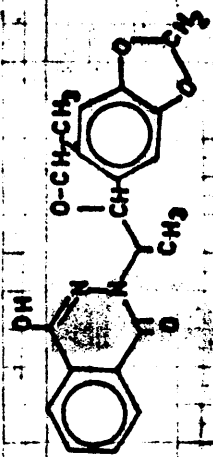
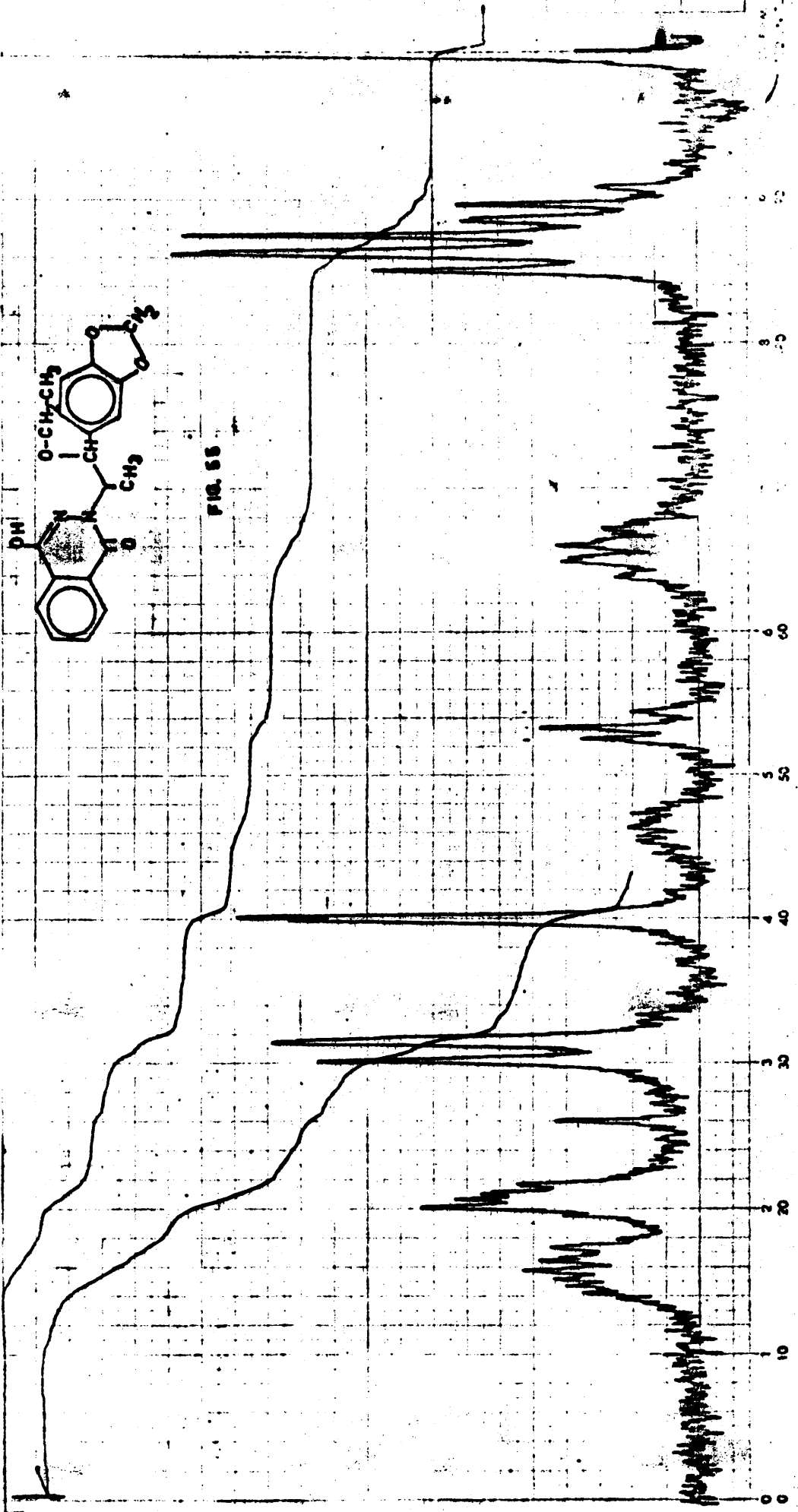


FIG. 55



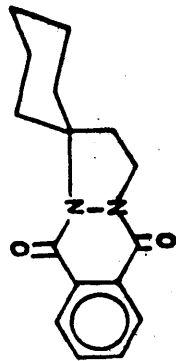
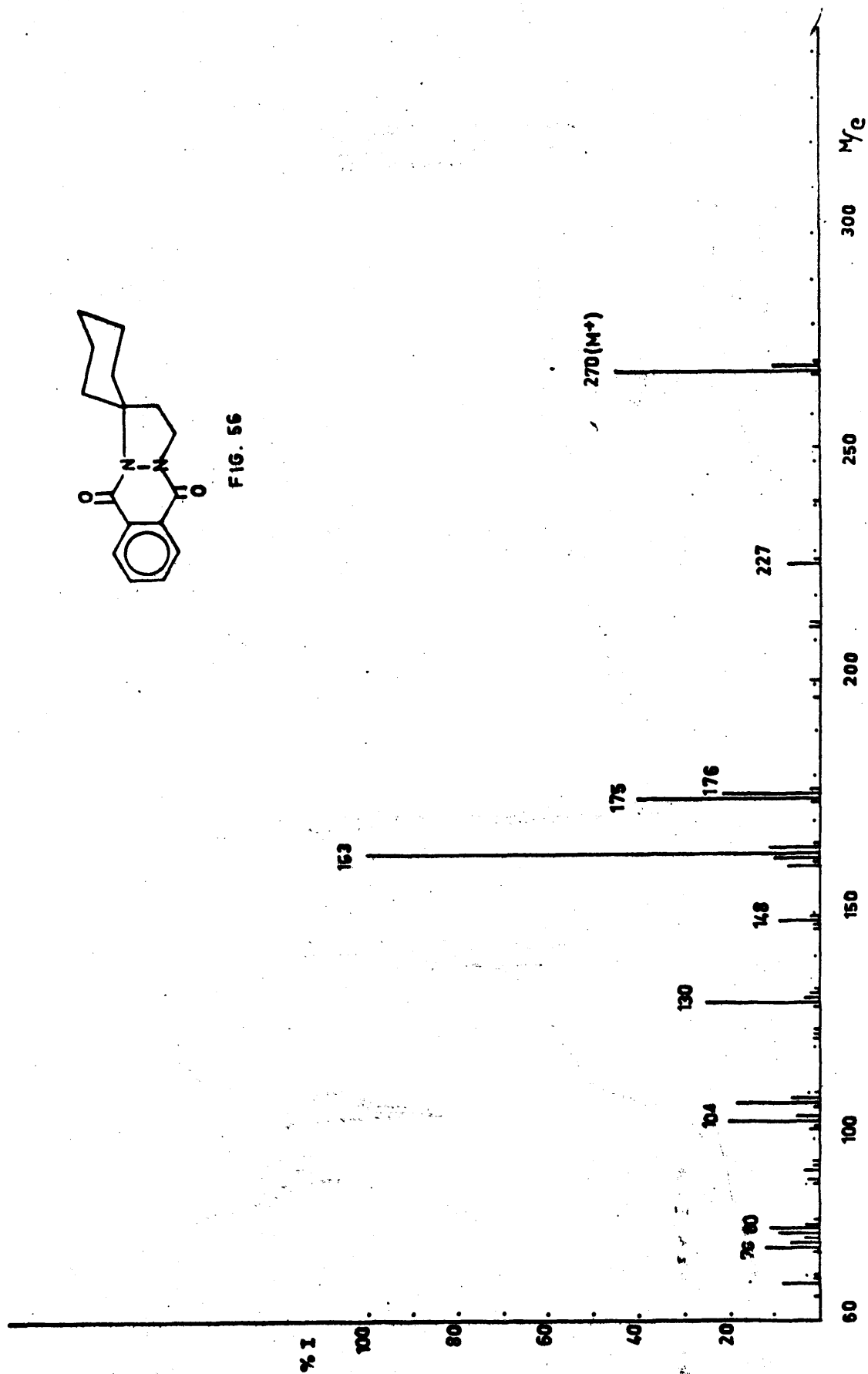


FIG. 56



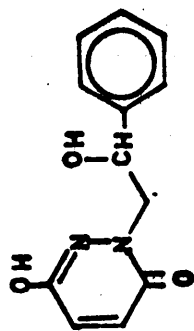
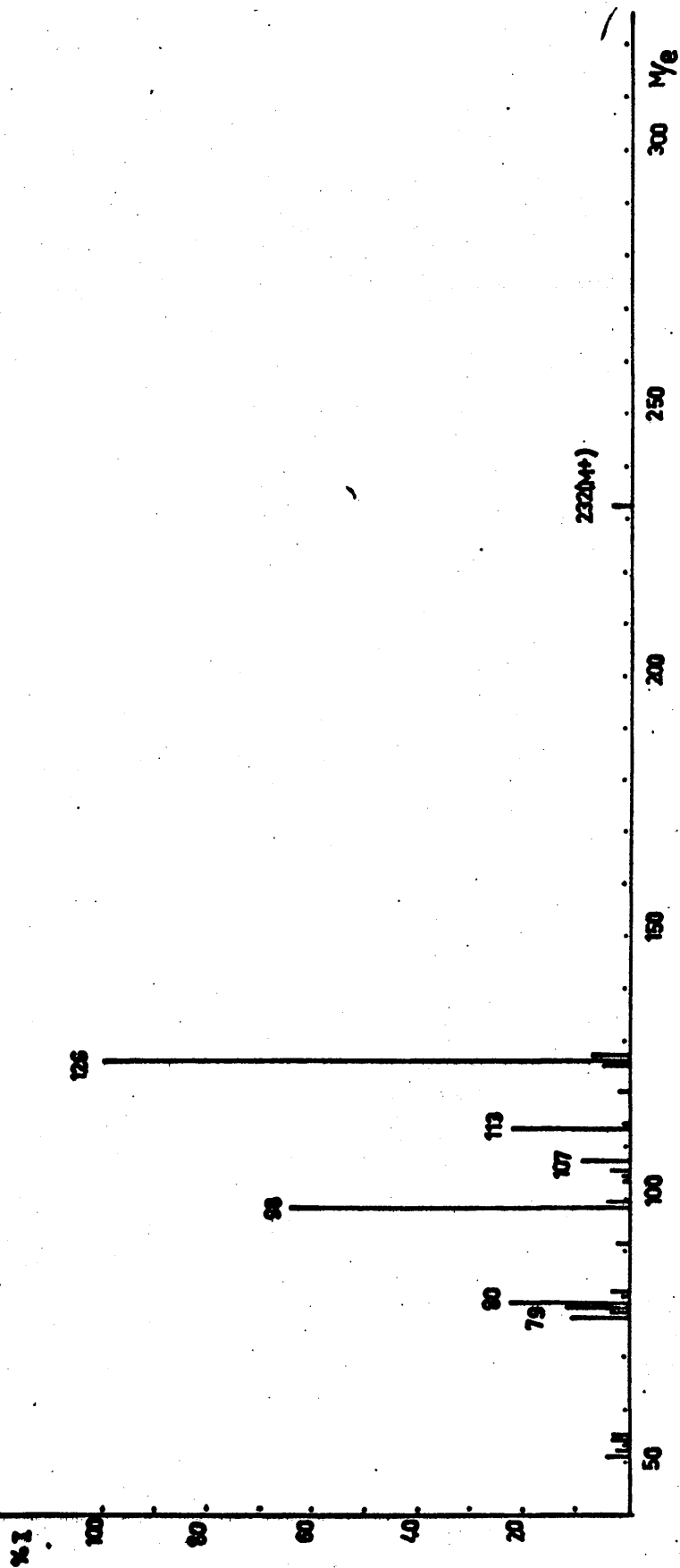


FIG. 57



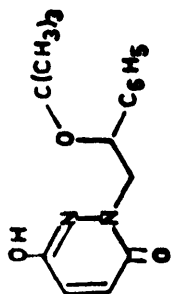
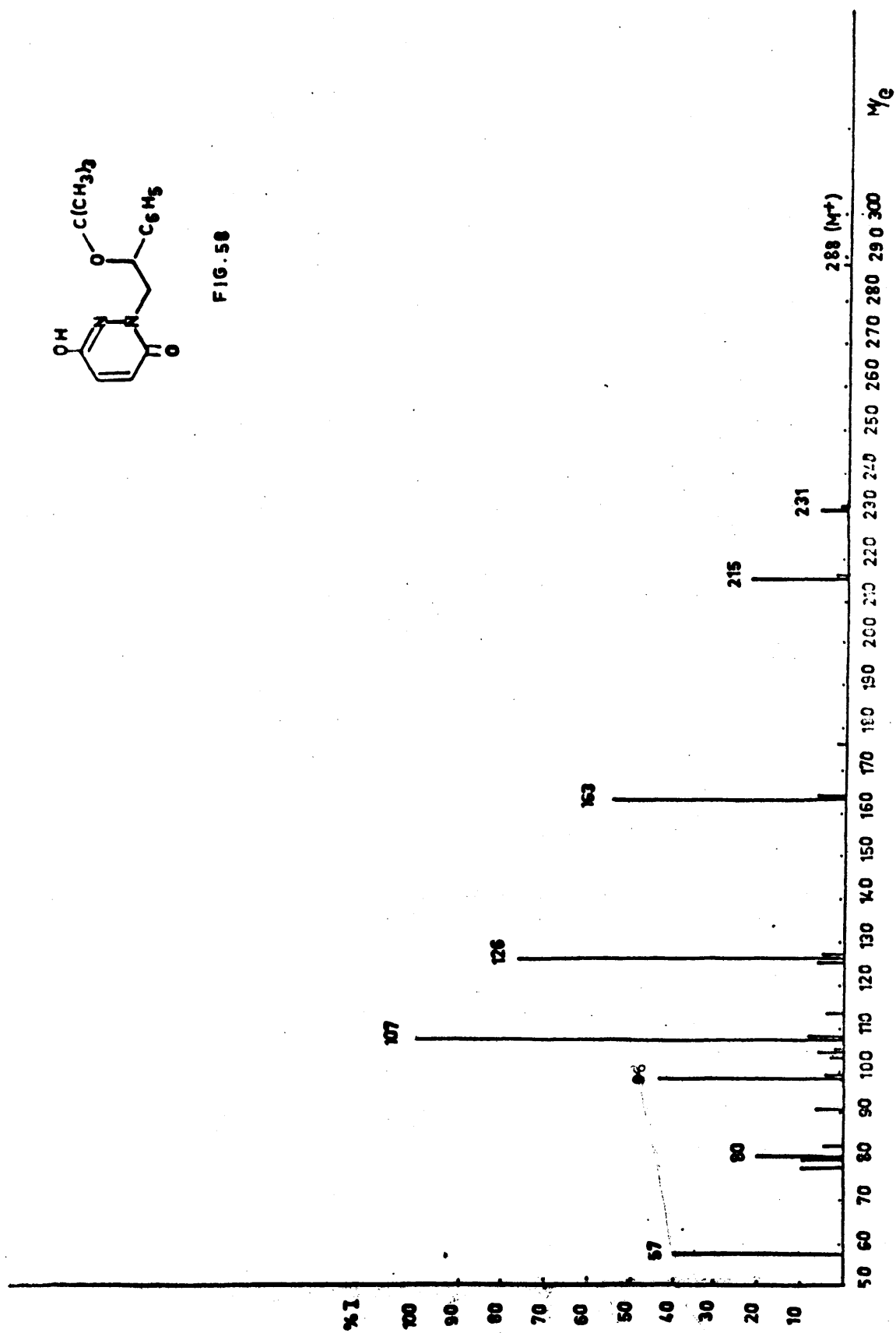
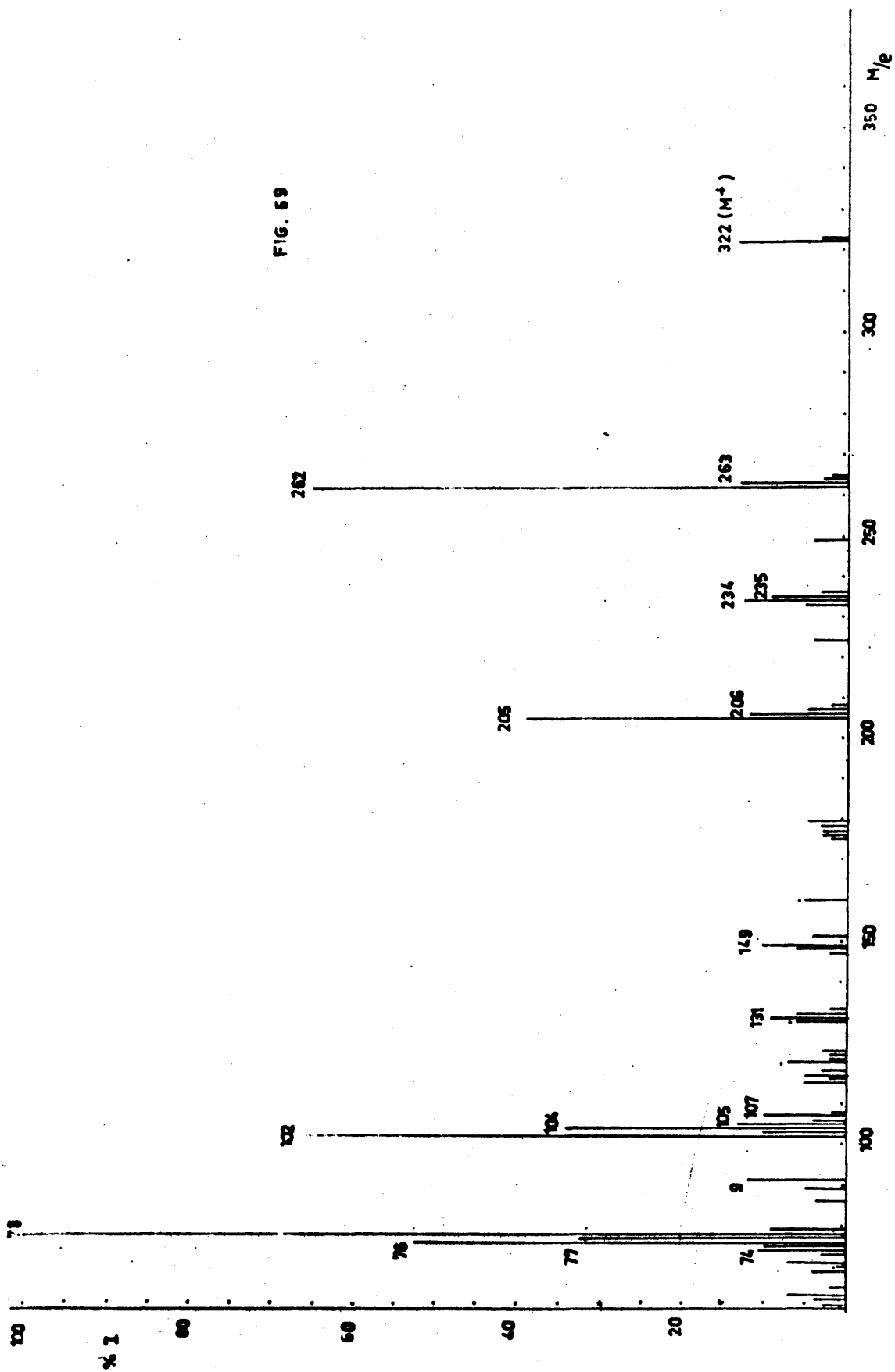


FIG. 58







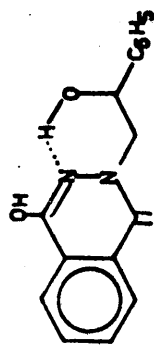
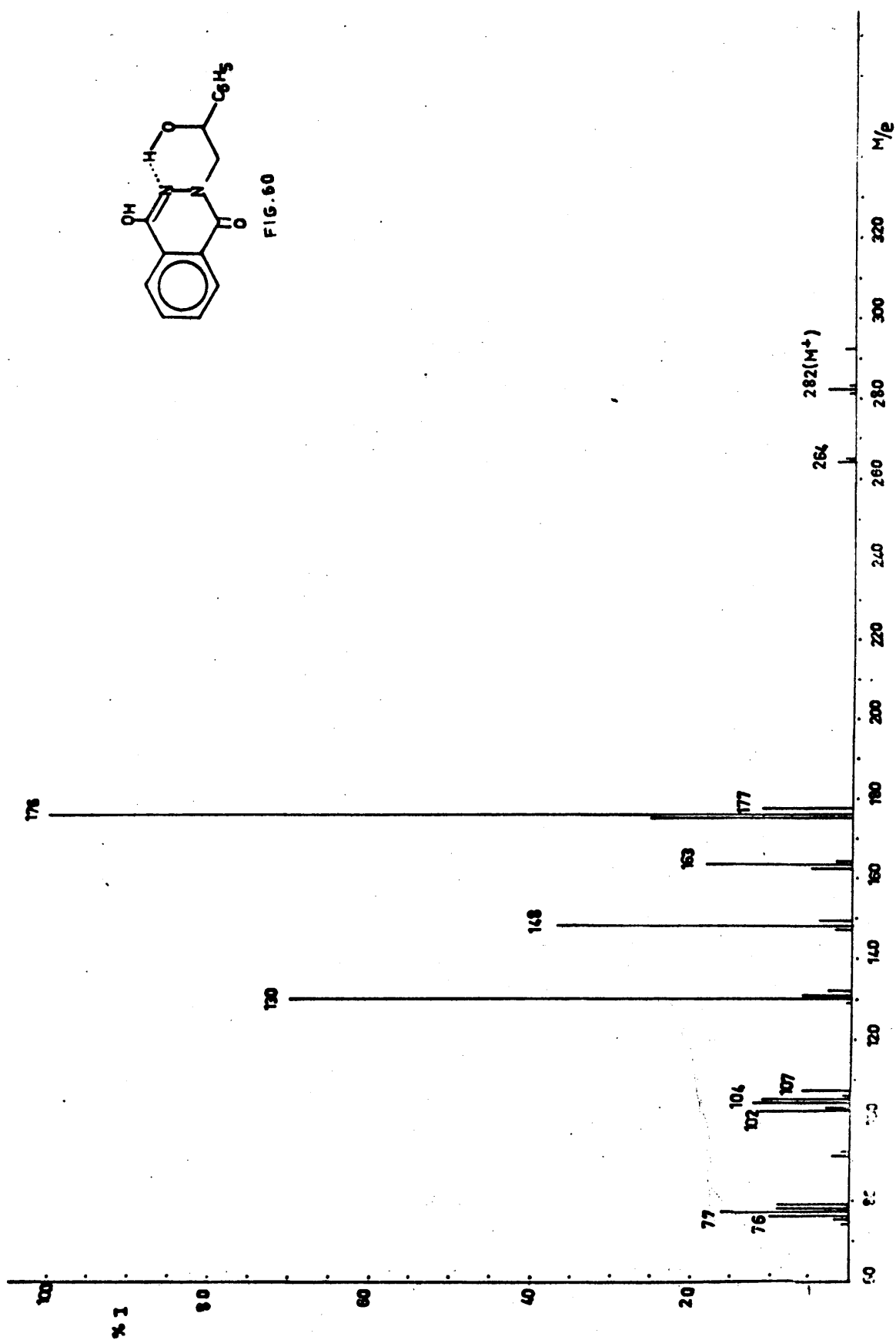


FIG. 60



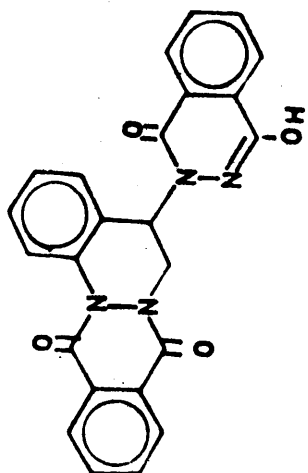
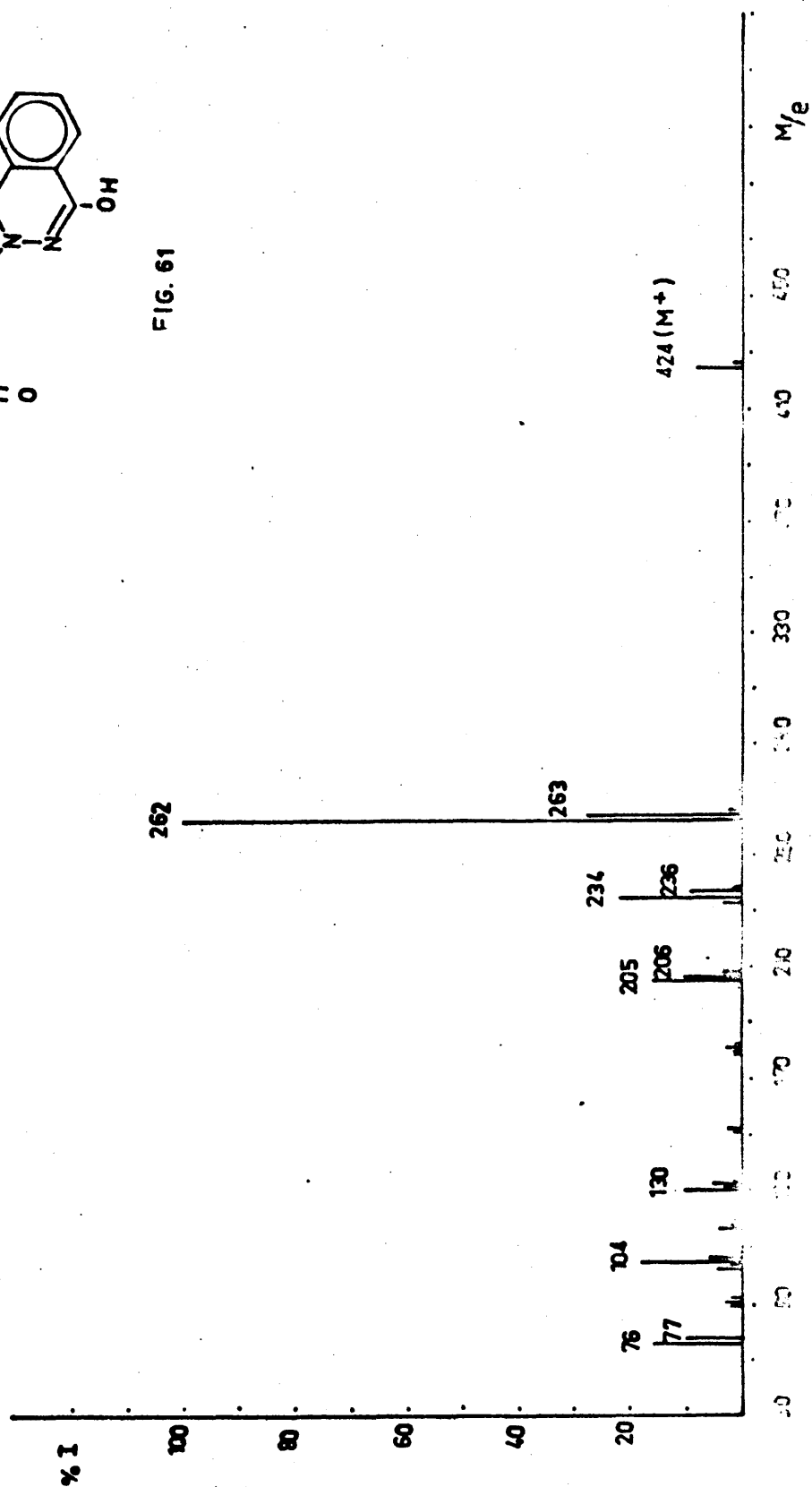


FIG. 61



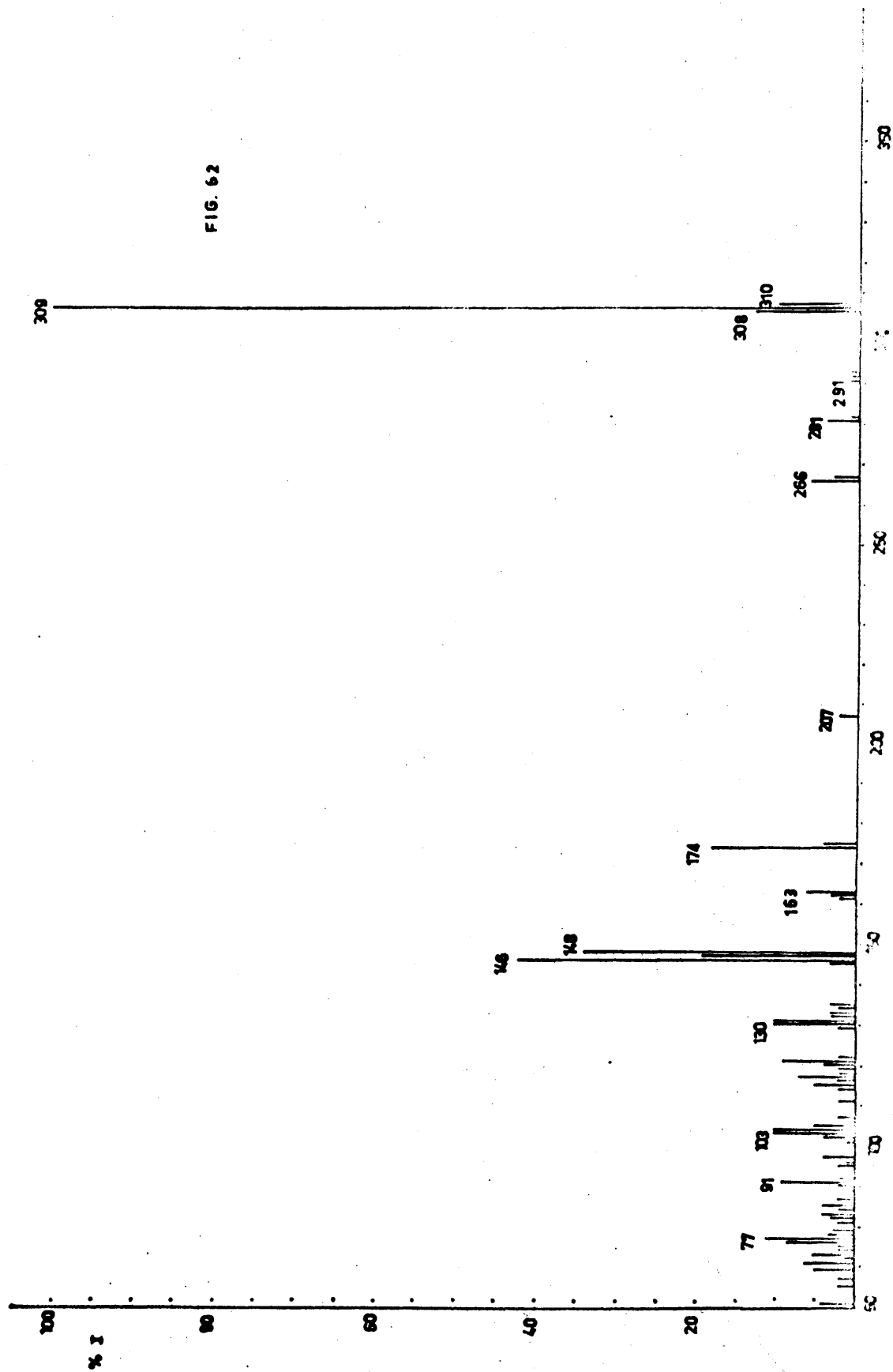
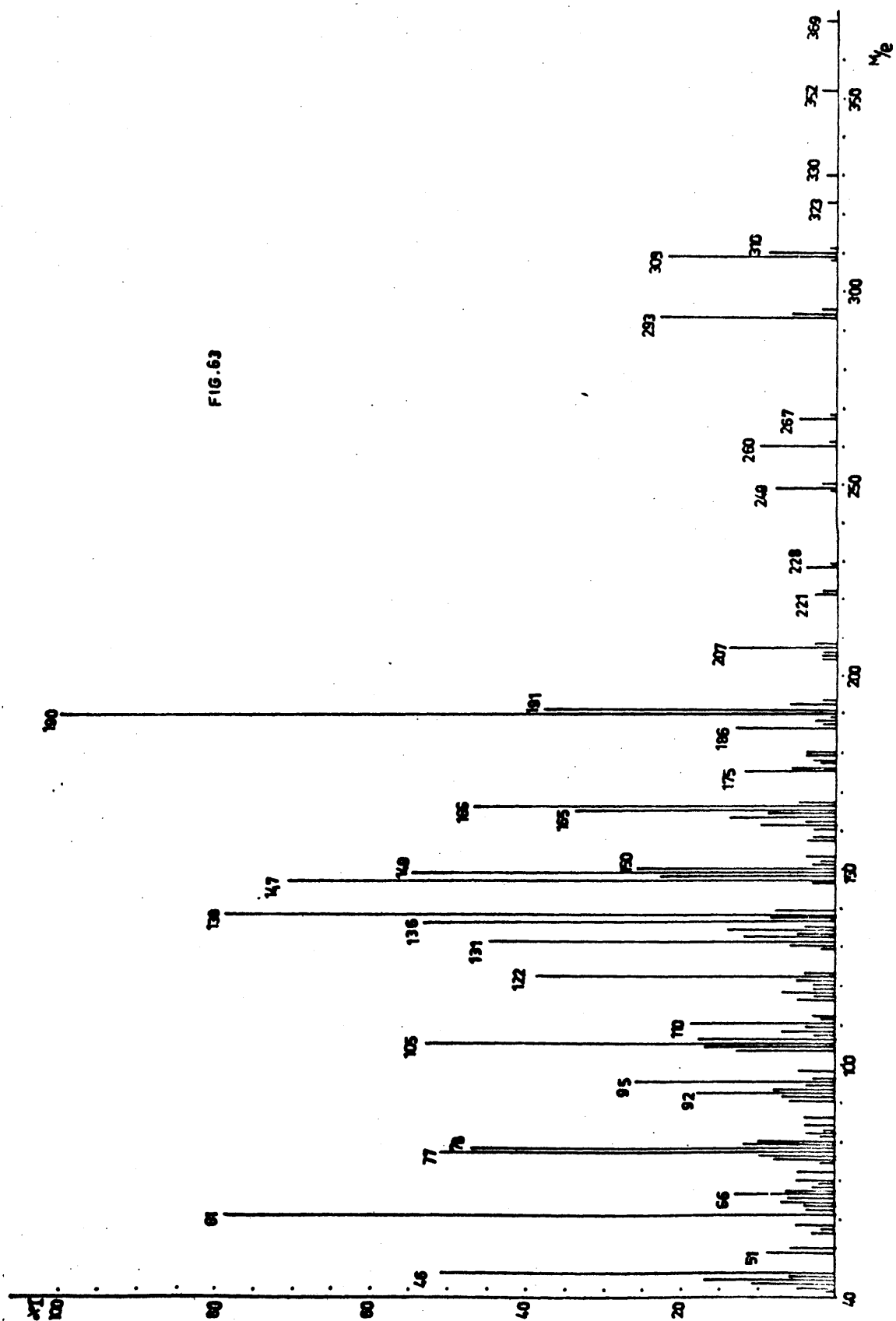


FIG. 62

FIG. 63



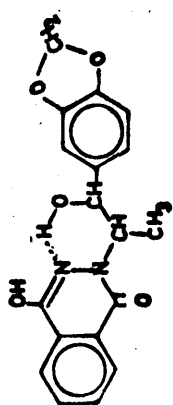
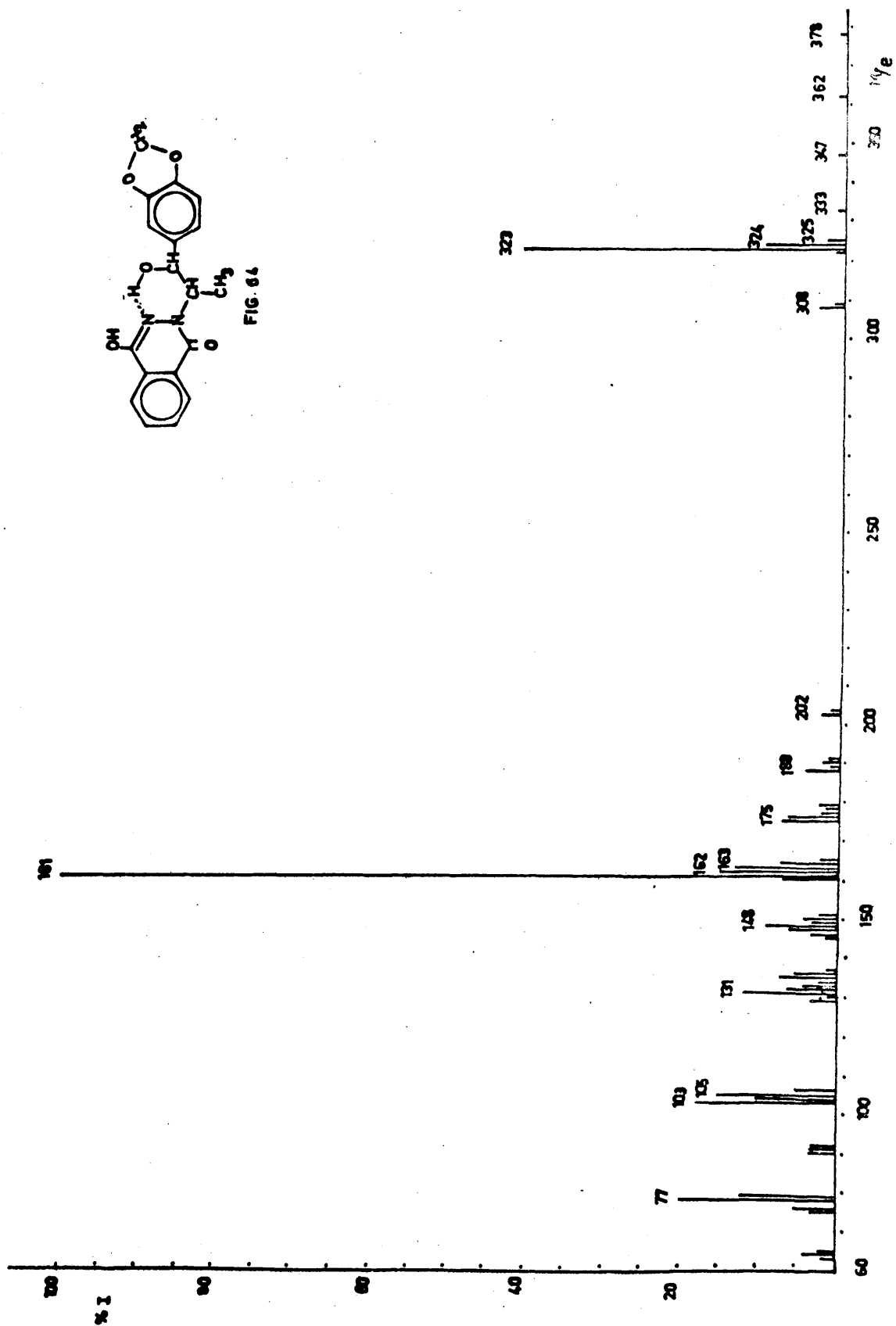


FIG. 84



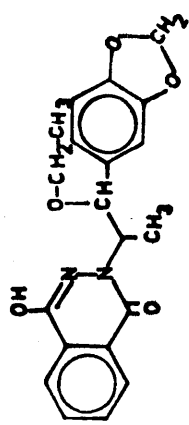
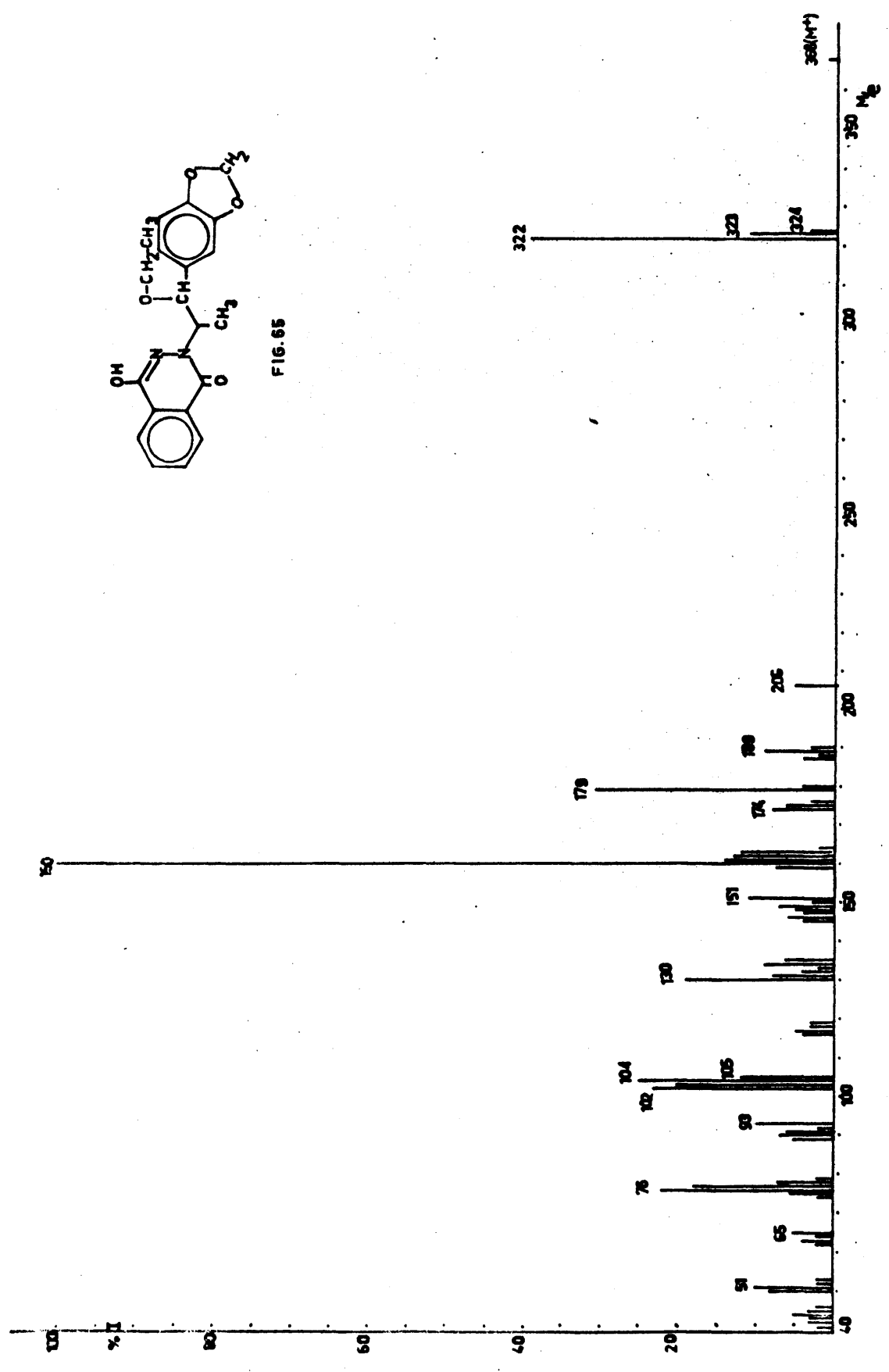


FIG. 65

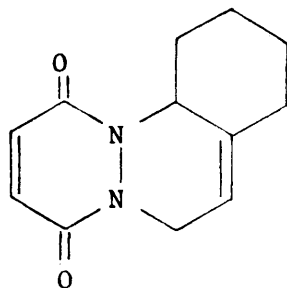




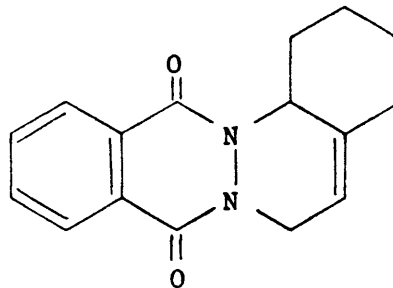
#### 4. CONCLUSIONES

En la primera parte de este trabajo, con el fin de obtener sustancias modelo referibles a esteroides con un agrupamiento 1,2 diacina incorporado a su esqueleto, se ha ensayado la reactividad de vinilciclenos como dienos frente a las diazaquinonas I y II, obteniéndose los siguientes resultados:

1°.- El 1-vinilciclohexeno frente a la 3,6-piridacindiona y 1,4-ftalacindiona (con HTB o TAP como agentes de oxidación), conduce a los correspondientes aductos de cicloadición 1,4 (LXXV y LXXVI), con puntos de fusión 118-120° y 138-140° respectivamente.



LXXV



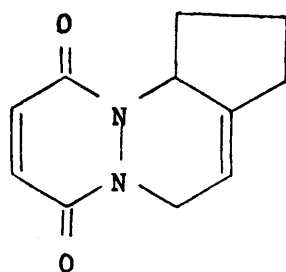
LXXVI

Los rendimientos obtenidos con 1,4-ftalacindiona (aproximadamente del 50%) son casi el doble de los obtenidos con 3,6 piridacindiona (25-30%).

2°.- Así mismo la reacción llevada a cabo con 1-vinilciclopenteno, obtenido a partir de ciclopentanona y magnesianos vinílicos por un procedimiento no descrito, frente a la 3,6-piridacindiona, conduce al co-

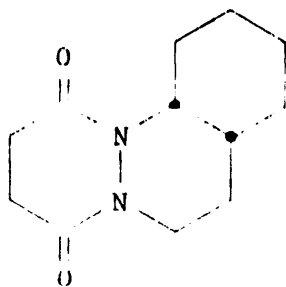


respondiente aducto de cicloadición 1,4 (LXXVII) más inestable y difícil de purificar que los anteriores. Así mismo, el rendimiento es más bajo.

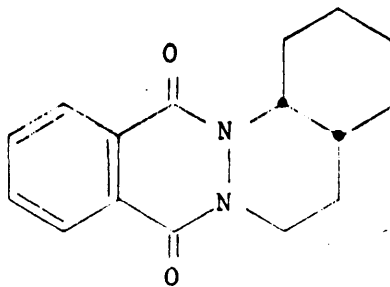


LXXVII

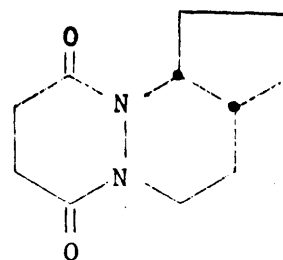
3°.- La hidrogenación catalítica de los aductos LXXV, LXXVI y LXXVII conduce respectivamente, a los compuestos LXXVIII, LXXIX y LXXX, de puntos de fusión 135-136°, 118-119° y 93-95°. Como ocurre en la formación de los aductos, el rendimiento con que se obtiene el compuesto LXXX es menor (65%) que los obtenidos para LXXVIII y LXXIX que fueron prácticamente cuantitativos.



LXXVIII



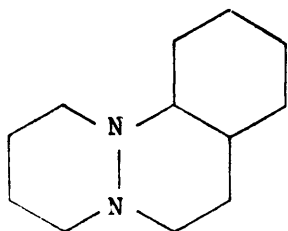
LXXIX



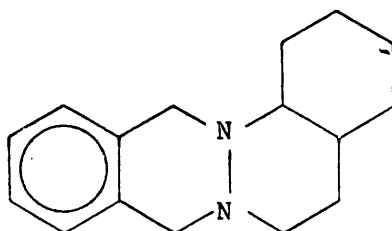
LXXX

4°.- El estudio de los espectros de RMN de los aductos hidrogenados LXXVIII, LXXIX y LXXX, ha permitido asignar la configuración *cis* en la fusión carbonada de sus ciclos.

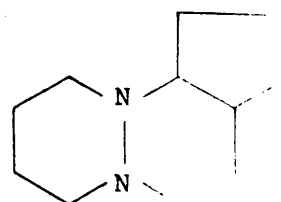
5°.- El tratamiento de los compuestos LXXVIII, LXXIX y LXXX con hidruro de litio y aluminio conduce a los correspondientes compuestos de reducción líquidos, de P.E. respectivos: 84-85° (0,5 mm de Hg), 134-135° (0,2 mm de Hg), 179-180° (0,1 mm de Hg) y que corresponden a las estructuras LXXXIV, LXXXV y LXXXVI, si bien acerca de esta última existen ciertas dudas, ya que al parecer no se ha conseguido aislar el compuesto completamente puro.



LXXXIV

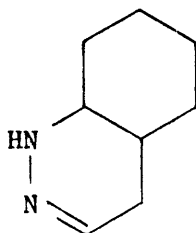


LXXXV

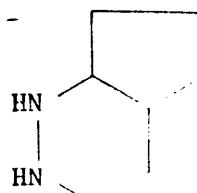


LXXXVI

6°.- Los compuestos LXXVIII, LXXIX y LXXX experimentan transformaciones por tratamiento con ácido sulfúrico. LXXVIII con ácido sulfúrico diluido (1:1) se hidroliza a un líquido de P.E. 45-48° y 0,2 mm de Hg que se ha identificado con la estructura LXXXVIII. Y LXXX en idénticas condiciones, conduce a un compuesto líquido muy inestable cuyo espectro de RMN no se muestra discorde con la estructura LXXXVIIb.

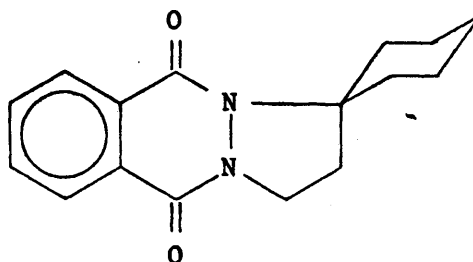


LXXXVIII



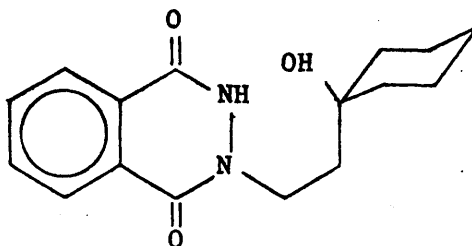
LXXXVII b

7°.- El compuesto LXXIX de P.F. 117-118° tratado con ácido sulfúrico concentrado experimenta una transposición transformándose en un isómero de P.F. 160-161° que ha sido identificado a partir de sus espectros de masas y RMN como el espirocompuesto LXXXIX, cuya formación puede interpretarse a través de una serie de equilibrios ácido-base.



LXXXIX

8°)- Cuando LXXIX se trata con ácido sulfúrico diluido (1:2), se hidroliza a ácido ftálico, un líquido inestable de P.E 86° a 0,2 mm de Hg. que proviene de la hidrólisis total del compuesto de partida y un sólido de p.f. 211-213° que parece originarse por adición de una molécula de agua al compuesto de partida con apertura del anillo C. Para este compuesto se ha postulado la estructura XC.

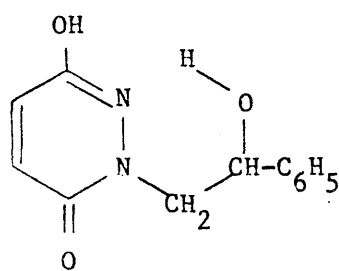


XC

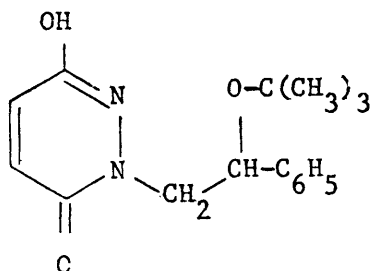
El líquido de P.E.  $86^{\circ}$  (0,2 mm de Hg) debe ser LXXXVII a, su isómero espiránico procedente de la hidrólisis de LXXXIX o de una mezcla de ambos.

9°.- En la segunda parte de este trabajo se ha abordado el estudio de la reactividad de las diazaquinonas como filodienos, frente a dienos de tipo aromático, como estireno, anetol, isosafrol. Como conclusión más importante se ha encontrado que ambos tipos de compuestos reaccionan muy fácilmente, pero los aductos resultantes son tan inestables y reactivos que no pueden aislarse como tales.

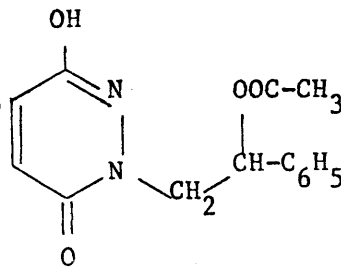
10°.- La reacción de la 3,6-piridazindiona (I) con estireno conduce probablemente a través de una cicloadición 1,2 al correspondiente aducto 1:1 (XCI) inestable, que no puede identificarse como tal, sino a través de sus productos de transformación por adición de una molécula de agua (XCII) ácido acético (XCIV) o alcohol tercbutílico (XCIII), con apertura del ciclo de cuatro eslabones por catálisis ácida, tanto en procesos de purificación como en la misma reacción de formación del monoadducto. Los productos XCII (p.f.  $190-191^{\circ}$ ) y XCIII (p.f.  $234-5^{\circ}$ ) se aislaron cuando se empleó HTB como oxidante y el compuesto XCIV (p.f.  $218-19^{\circ}$ ) cuando se utilizó TAP.



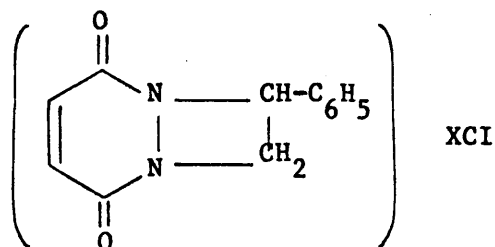
XCII



XCIII

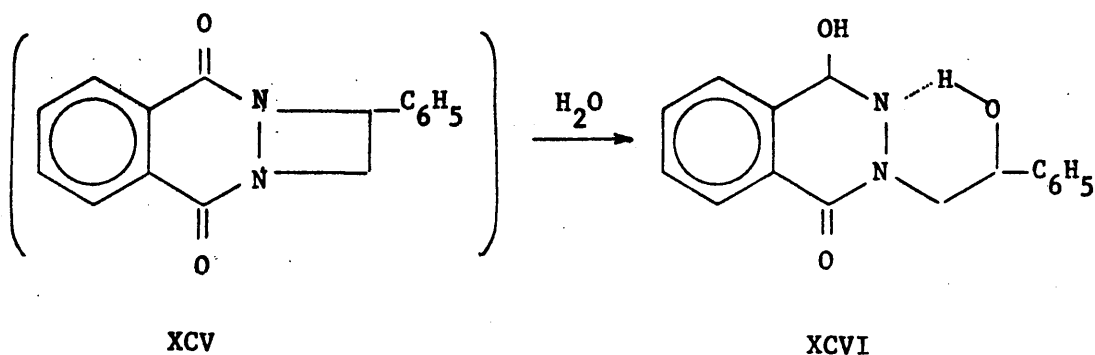


XCIV



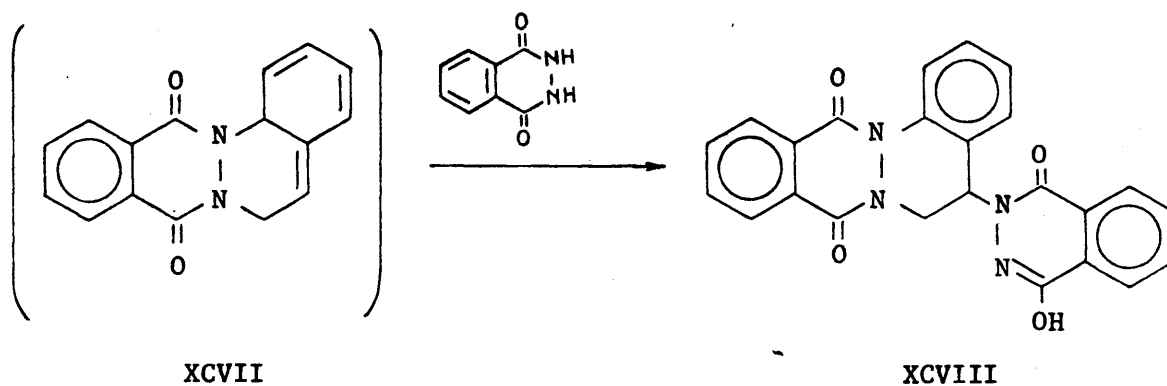
11°)- En la reacción entre la 1,4-ftalacindiona y el estireno que transcurre a mayor velocidad que con 3,6-piridacindiona, se dan simultáneamente la cicloadición 1,2 y la cicloadición 1,4 como se deduce del estudio de la estructura de los productos de transformación aislados:

a) Un compuesto de PF 176-179° (XCVI), análogo a XCII, que debe formarse a través del correspondiente aducto de cicloadición 1,2 (XCV)



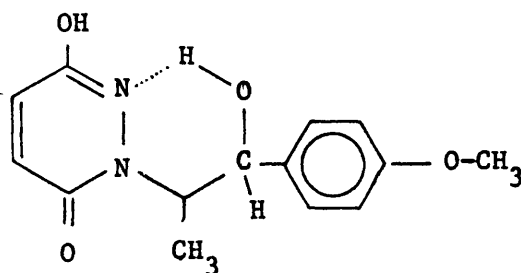
por adición posterior de una molécula de agua.

b) Un sólido de PF 297-302° al que se ha asignado la estructura XCVIII y debe formarse a través del aducto intermedio de cicloadición 1,4 XCVII por adición de una molécula de hidracida ftálica sin reaccionar.



c) Un tercer sólido muy difícil de aislar y más aún de purificar de PF 264-67° al que no se ha podido asignar una estructura definitiva pero se supone que se forma a través del monoadducto de cicloadición 1,4 seguido de adición de una molécula de ácido acético.

12°.- De los ensayos llevados a cabo entre la 3,6-piridacindiona y anetol utilizando TAP como oxidante, sólo se pudo llegar al aislamiento de un producto de pureza relativamente aceptable de p.f. 164-170° al que se supone la estructura XCIX u otra de fórmula molecular  $C_{28}H_{28}N_4O_7$ .

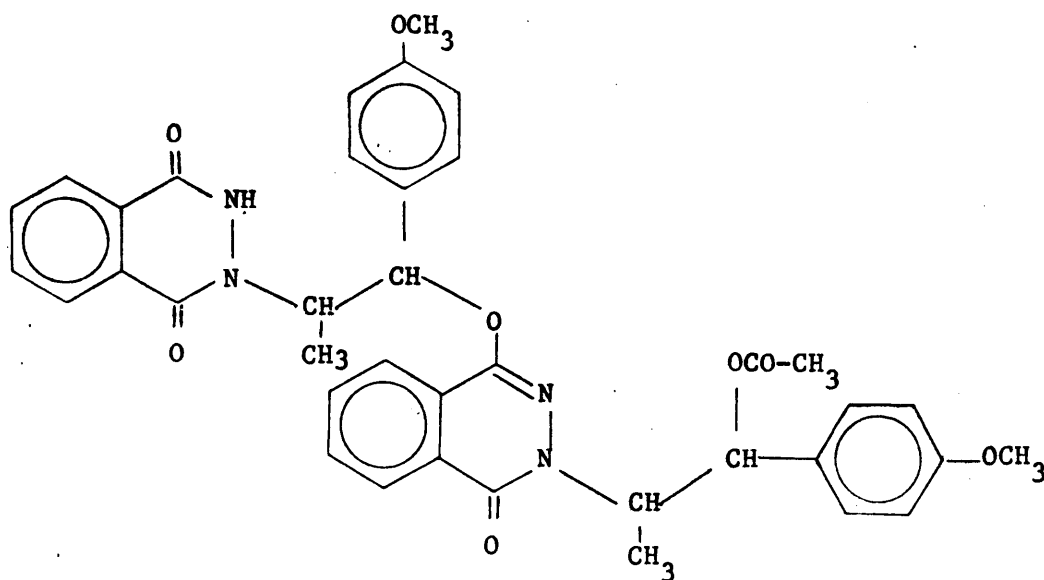


XCIX

13°) La 1,4-ftalacindiona reacciona muy fácilmente con anetol, pero el aislamiento de productos puros presenta graves problemas, tanto por la presencia de polímeros como por la inestabilidad de los productos de reacción.

De los dos únicos compuestos aislados con cierta garantía de pureza, al primero, de p.f. 292-6° no se le ha podido asignar una estructura, sin embargo, del estudio de sus espectros de masas y de RMN, puede deducirse que se trata de un compuesto de peso molecular elevado, cuyas cifras analíticas podrían corresponder a la unión de cuatro unidades de diazaquinonas y tres de anetol, y cuya estructura no es posible establecer con los datos disponibles.

En cuanto al segundo compuesto, de p.f. 207-209°, podría atribuírsele una estructura como CVII, basada en los datos suministrados por el aná-

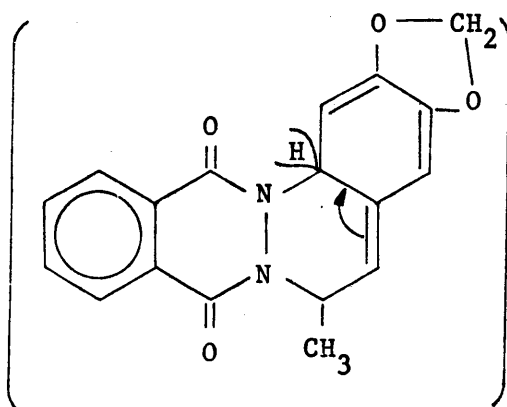


CVII

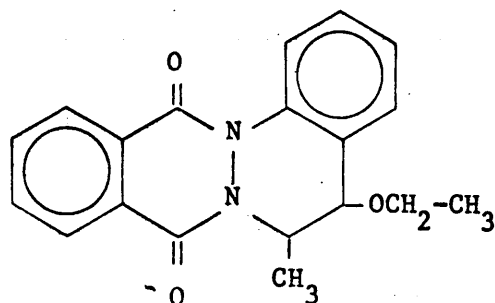
lisis, el espectro de RMN y la zona estudiada de su espectro de masas, si bien una estructura complicada exigiría para su asignación definitiva disponer de datos analíticos más completos.

14°.- El isosafrol también se muestra francamente reactivo frente a la 1,4-ftalacindiona. La reacción transcurre también a través de una cicloadición 1,4, aunque no puede descartarse totalmente la cicloadición 1,2. Se han podido aislar los siguientes productos:

a) Un sólido cristalino de p.f. 183-4° cuya estructura debe ser CIX y cuya formación se explica a través del aducto 1:1 de cicloadición 1,4 (CXI):

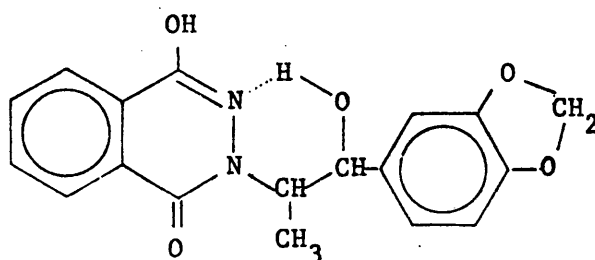


CXI



CIX

b) Un compuesto de p.f. 246-250° aislado directamente del medio de reacción al que se asigna como estructura más probable la fórmula CVIII.



CVIII

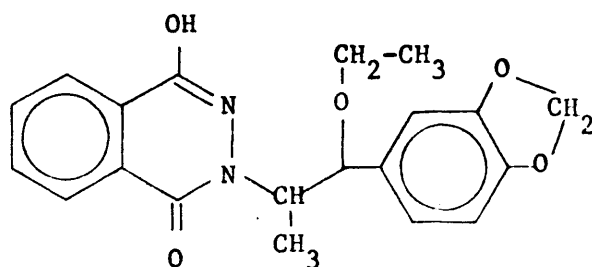
c) Dos sólidos de p.f. 296-305° y 117-124° que no han podido ser identificados.

d) Por tratamiento de este último (p.f. 117-124°) con etanol y ácido sulfúrico se consiguió aislar e identificar un sólido de p.f. 97-98° al que puede atribuírsele la estructura abierta CX.

También se han aislado otros productos, de los que no se tiene la su



ficiente garantía de pureza como para asignar una estructura, pero cuyos datos analíticos resultan útiles para obtener una visión global de la marcha de reacción.



CX

## 5. BIBLIOGRAFIA

- (1) E.R. De Waard, E.R. Neeter, R. Pandit, U.K. y Huisman, HO., Rec. Trav. Chim. 87 572 (1968).
- (2) R.A. Clement, J. Org. Chem., 25 1724 (1960).
- (3) R.A. Clement, J. Org. Chem., 27 1115 (1962).
- (4) E. Mohr. J. Prakt. Chem., II, 70, 281 (1904).
- (5) R. Stolle, Ber., 45 273 (1912).
- (6) L. Horner y W. Naumann, Ann. 587, 93 (1954).
- (7) J.E. Leffler y W.B. Bond., J. Am. Chem. Soc. 78, 335 (1956).
- (8) O. Diels, J.H. Blom y W. Koll., Ann. 443, 242 (1925).
- (9) O. Diels y K. Alder, Ann., 450, 237, (1926).
- (10) O. Diels, S. Schmidt y W. Witte., Ber, 71 1186 (1938).
- (11) K. Alder y H. Niklas, Ann, 585, 81 (1954)
- (12) P. Barauger y J. Levisalles., Bull. Soc. Chim. France, 704 (1957).
- (13) T.J. Kealy, J. Am. Chem. Soc, 84, 966 (1962).  
U.S. Patent 3062, 820, (6-XI-1962).
- (14) E. Hedaya, R.L. Hinman y S.Theodorópulus, J. Org. Chem. 31, 1311, (1966).
- (15) N.P. Marullo y J.A. Alford, J. Org. Chem. 33 2368 (1968).
- (16) E.L. Alfred y C. Anderson, J. Org. Chem, 32 1874 (1967).
- (17) O.L. Chapman y S.J. Dominiani, J. Org. Chem. 31, 3862 (1966).
- (18) A.D. Gundermann, Angew Chem. internat, 7, 480 (1968).
- (19) E.H. White, D.F. Roswell y O.C. Zafiriu., J. Org. Chem. 34, 2462 (1969).
- (20) M. Lora-Tamayo, J.L. Soto y E.D. Toro. Anal. Real. Soc. Españ. Fis. y Quim. 65, 1125 (1969).
- (21) M.G. Amezuía, M. Lora-Tamayo, J.L. Soto y E. de Toro. Anal. Real. Soc. Esp. Fis. y Quim. 66 561 (1970).
- (22) V.F. Kucherov y E.P. Serebryakov. Izv. AN sssR, OKhN, p. 1087 (1961).
- (23) H.J. Backer y J.R. Van der BIJ. Rec. Trav. Chim. 62, 561, (1943).

- (24) J.W. Cook y A.C. Lawrence. J. Chem. Soc. p 58 (1938).
- (25) C.A. Grob, W. Jundt y H. Wicki. Helv. Chim. Acta, 32, 2427 (1949).
- (26) I.N. Nazarov, V.F. Kucherov y V.M. Andreev. DAN sssR, 102, 751 (1955).
- (27) I.N. Nazarov, V.K. Kucherov y V.M. Andreev. Izv. AN SSSR, OKhN, p. 19, 89 (1955).
- (28) V.F. Kucherov, I.V. Berezin y I.N. Narazov. Izv. AN SSSR, OKhN, p. 186 (1958).
- (29) J.W. Cook y A.C. Lawrence. J. Chem. Soc. p. 58 (1938).
- (30) I.N. Narazov, G.P. Verkholetova y I.V. Torgov. Izv AN SSSR, OKhN, p. 283 (1959).
- (31) P.A. Robins y J. Walker. J. Chem. Soc, p. 642 (1952)..
- (32) P.A. Robins y J. Walker. J. Chem. Soc, p.3960 (1954).
- (33) I.N. Azerbaev, ZhOKh, 15, 412 (1945).
- (34) A. Alberola, M. Lora-Tamayo, A. del Rey, J.L. Soto y M. Soto. Anales Real Soc. Españ. de Fís. y Quím. 59 151 (1963).
- (35) A. Alberola, F. Amat, M. Lora-Tamayo y J.L. Soto. Anales Real Soc. Españ. de Fís. y Quím. 62, 699 (1966).
- (36) T. Wagner-Jauregg. Ber. 63, 3213 (1930).
- (37) J. Hukki. Acta Chem. Scand. 5, 31, (1951); C.A. 45, 7993 (1951).
- (38) K. Alder y R. Schmitz-Josten. Ann. 595, 1 (1955).
- (39) M. Lora-Tamayo y J.M. Viguera. Anales Real Soc. Españ. Fís. Quím. 37, 392 (1941); C.A. 37 1707 (1943).
- (40) M. Lora-Tamayo y R. Pérez-Ossorio. Anales Rea. Soc. Españ. Fís. Quím. 53B 641 (1957); Rzhkhim, 19.103 (1956).
- (41) M. Lora-Tamayo, A. Alberola y C. Corral. Anales Real Soc. Españ. Fís. Quím. 53B, 45, 51, 63 (1957); C.A. 51, 12.056 (1957).
- (42) M. Lora-Tamayo, Tetrahedron, 4, 17, (1958).
- (43) M. Lora-Tamayo y J.M. Viguera. Anales Real Soc. Españ. Fís y Quím. 38, 184 (1942); C.A. 37 5034 (1943).
- (44) B.J.F. Hudson y R. Robinson. J. Chem. Soc. p. 715 (1941).
- (45) M. Lora-Tamayo y D. Ayestarán. Anales Real Soc. Españ. Fís y Quím. 36, 44 (1940); C.A. 34, 7288 (1940).
- (46) V. Bruckner, Ber. 75, 2034 (1942).
- (47) M. Lora-Tamayo y D. Ayestarán. Zentr. An. Física Química. (5) 37 (3) 392 (1941): Chem. Zentr, 1 2679 (1943).
- (48) G. Bruckner y J. Kovacs. Nature 161, 651 (1948); J. Organ. Chem. 13, 641 (1948); J. Organ. Chem. 14, 65 (1949).
- (49) G. Bruckner, J. Kovacs y P. Huhn. J. Organ. Chem. 16, 1649 (1951).

- (50) M. Lora-Tamayo y F.M. Panizo. Anales Real Soc. Españ. Fís y Quím. 40: 394, (1944); C.A. 44: 1442 (1950); Rzhkhim, 19.103 (1956).
- (51) M.E. Synerholm. J. Amer. Chem. Soc. 67, 345 (1945).
- (52) O. Diels y H. Niklas. Ann. 585: 97 (1954).
- (53) O. Diels y K. Alder. Ann. 450: 237 (1926).
- (54) Robins y Walker. J. Chem. Soc. 642 (1952).
- (55) M.F. Braña, M. Lora-Tamayo, P. Navarro y J.L. Soto, Trabajo en preparación.
- (56) Gordner, W. Stacy y R.A. Hikulet. Am. Chem. Soc. 76, 524 (1954).
- (57) F. Bohlman y D. Schuman. Tetrahedron Letters, 2.435 (1965).
- (58) Woodward, Sondheimer, Taub, Heusler y Mc Lanlore. J. Amer. Chem. 74: 4.235 (1952).
- (59) R.H. Normant. Bull. Soc. Quím. France, p. 239 y 1510 (1954); p. 728 (1957); p. 1764 (1959).
- (60) M. Lora-Tamayo y A.D. D'Ocón. Anal. Real. Soc. Españ. Fís y Quím. 42: 818 (1946).
- (61) H.M. Teeter y E.W. Bell. Organic Syntheses, 32: 20 (1952).
- (62) J. Davidis. J. Pr. Chem. 54: 72 (1896).
- (63) Th Curtius y Fosterling. J. Pr. Chem. 51, 375 (1895).
- (64) Robert Levy, Chem. Abstrat, 53: 9.068 (1959).